

БИБЛИОТЕКА ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА

Т. Я. Авруцкий

СОВРЕМЕННЫЕ
ПСИХОТРОПНЫЕ
СРЕДСТВА
И ИХ
ПРИМЕНЕНИЕ
В ЛЕЧЕНИИ
ШИЗОФРЕНИИ

Библиографический

СОВЕТ
ПСИХОЛОГИ
СРЕДНЕЙ
И ИСТОРИИ
ПРИРОДЫ
В ЛЕНИНГРАДСКОМ
УНИВЕРСИТЕТЕ

ИЗДАТЕЛЬСТВО
Москвы

Библиотека
практического
врача

Т. Я. Авруцкий

СОВРЕМЕННЫЕ
ПСИХОТРОПНЫЕ
СРЕДСТВА
И ИХ
ПРИМЕНЕНИЕ
В ЛЕЧЕНИИ
ШИЗОФРЕНИИ

ИЗДАТЕЛЬСТВО
Москва

«МЕДИЦИНА»
1964

Современна
развитием меди
Эра активной т
шаяся четверть
1936 г. Закле
следнего десяти
ся достижений.
десятки новых э
широким спектр
развиваться нова
получившая назв
фармакологи, хи
ки, невропатологи
изучают влияние
высшие отделы и
мы. Литература п
уже сейчас счита
Синтезируются
ся многочисленные
вые и международ
сы, выдвигаются во
изучения. Все боль
еще нехавно счита
возможность счита
Как считаютс
ины синтезирова
меньшее значение,
тиболатиков. Благо
лентических средств
божний, особенно
перь мало чем отли
матических больни

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	3
Вопросы классификации психотропных средств	8
Психолептические средства	19
А. Нейролептические средства	19
1. Производные фенотиазина	31
а) Производные фенотиазина с алифатической боковой цепью	40
✓ Аминазин	40
Пропазин	87
Ацетазин	90
Трифлупромазин	92
Дипразин	94
Левомепромазин	95
б) Производные фенотиазина с боковой цепью, частично включающей пиперазиновое кольцо (пиперидиновые производные)	101
Мепазин	101
Мелларил	103
в) Производные фенотиазина с боковой цепью, включающей пиперазиновое кольцо (пиперазиновые производные)	105
✓ Стелазин	108
Этаперазин	118
Френолон	122
Метеразин	124
Флуфеназин	126
Перазин	128
Прокетазин	129
Дартал	131
Мажептил	132
Мажептил	143
2. Алкалоиды раувольфии	144
Резерпин	160
Дезерпидин	161
Ресцианамин	162
3. Тиоксантены	162
Тарактан	165
4. Производные бутирофенона	169
✓ Галоперидол	187
Галоанизон	193
Б. Транквилизаторы	194
✓ Мепротан	198
Атаракс	200
Амизил	303

Френквел	202
Каптодиамин	204
✓ Либриум	205
Психоаналептические средства	209
А. Стимуляторы	209
1. Производные иминобензила	215
Имизин	215
Сурмонтил	232
2. Ингибиторы моноаминооксидазы	234
а) Производные гидразина	237
Ипразид	239
Беназид	245
Фелазин	248
✓ Ниамид	251
Фенизин	256
б) Негидразинового производные	255
Трансамин	255
Этриптамин	261
Индопан	262
3. Производные амитриптилина	264
✓ Амитриптилин	264
Б. Психотонизирующие средства	267
1. Производные амфетамина	268
1) Декстроамфетамин	270
2) Фенамин	270
3) Первитин	271
4) Фенатин	271
2. Производные дифенилметана	271
Пиридрол	272
Меридил	274
3. Деанол	275
Литература	277

Авруцкий Григорий Яковлевич
 СОВРЕМЕННЫЕ ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА
 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ШИЗОФРЕНИИ

Редактор А. С. Киселев

Техн. редактор Ю. С. Бельчиков

Корректор Л. П. Корягина

Сдано в набор 11/XI 1963 г. Подписано к печати 26/II 1964 г. Формат бумаги 84×108/32=9,5 печ. л. (условных 15,58 л.) 16,68 уч.-изд. л. Тираж 6500 экз. МБ-57

Издательство «Медицина». Москва, Петроверигский пер., 6/8
 Заказ 475. 11-я типография Главполиграфпрома Государственного комитета
 Совета Министров СССР по печати, Москва, Нагатинское шоссе, д. 1
 Цена 93 коп.

ВВЕДЕНИЕ

Современная психиатрия характеризуется бурным развитием медикаментозных методов лечения психозов. Эра активной терапии психических заболеваний, начавшаяся четверть века назад после предложенной в 1936 г. Заккелем инсулинотерапии, на протяжении последнего десятилетия ознаменовалась рядом выдающихся достижений. Были изучены и внедрены в практику десятки новых эффективных препаратов, обладающих широким спектром действия. Быстрыми темпами начала развиваться новая отрасль психиатрии и фармакологии, получившая название психофармакологии. Психиатры, фармакологи, химики, физиологи, психологи, биохимики, невропатологи фактически всех стран мира активно изучают влияние новых психотропных препаратов на высшие отделы и функции центральной нервной системы. Литература по этому вопросу столь велика, что ее уже сейчас считают необозримой.

Синтезируются все новые и новые препараты. Ведутся многочисленные дискуссии, собираются национальные и международные семинары, симпозиумы, конгрессы, выдвигаются все новые и новые вопросы, требующие изучения. Все большие контингенты психически больных, еще недавно считавшихся неизлечимыми, получают возможность вернуться к участию в жизни, в труде.

Как считает А. В. Снежневский, для прогресса медицины синтезирование психотропных средств имеет не меньшее значение, чем синтезирование витаминов и антибиотиков. Благодаря массовому применению нейролептических средств изменился облик психиатрических больниц, особенно беспокойных отделений, которые теперь мало чем отличаются от отделений обычных соматических больниц.

Принципиально новые методы лечения не могли не оказать своего влияния на организацию психиатрической службы. Благодаря скорости и силе действия психотропных средств и в то же время сравнительной простоте и безопасности методики их применения, создалась широкая возможность расширения объема лечебной психиатрической помощи во внебольничных условиях.

Это обстоятельство имеет огромное практическое значение, позволяя еще больше приблизить к населению психиатрическую помощь, сузить показания к стационарированию в психиатрические больницы, лечить больных в привычной для них социальной среде, широко сочетать терапевтическое воздействие с социально-трудовыми мероприятиями.

Результатом этого являются поиски новых форм и методов организации внебольничной психиатрии, что находит свое выражение за рубежом в создании сети «дневных больниц», а в нашей стране, обладающей наиболее прогрессивной системой внебольничной помощи, открывает неограниченные возможности по организации «стационаров на дому» и иных форм работы, как это уже имеет место в ряде областей (Кемеровская и др.).

Вместе с тем внедрение в практику психотропных средств не только повысило эффективность лечения психических заболеваний и в первую очередь шизофрении, но и привело к пересмотру целого ряда клинических положений, считавшихся на протяжении многих десятилетий бесспорными. Появились новые данные о возможности обратного развития многих симптомов, ранее считавшихся необратимыми, в частности симптомов шизофренического дефекта. Многие формы шизофрении, ранее считавшиеся хроническими и непрерывно текущими, приобрели более благоприятное периодическое течение.

Иного подхода потребовал ряд установившихся психопатологических понятий. Так, например, бредовой синдром, вербальный шизофренический галлюциноз под влиянием длительного нейролептического лечения часто протекают с наличием критического отношения. Ранее считавшиеся необратимыми паранойяльный и парафренный синдромы в значительно большей степени подвер-

гаются обратному развитию. Иное освещение получают такие понятия, как «ремиссия», «рецидив» и многие другие.

Благодаря тому что при лечении психотропными средствами (в отличие от прежних «шоковых» методов активной терапии шизофрении) процессы улучшения протекают более постепенно, создаются возможности более глубокого изучения динамики обратного развития психопатологических проявлений шизофренического процесса, что открывает большие перспективы для понимания сущности этого заболевания. Если раньше применение методов активной терапии (инсулин, электросудорожная терапия) строилось в основном на попытках глобального воздействия на заболевание, чаще по принципу «проб и ошибок», то благодаря изучению особенностей психотропных средств создалась возможность целенаправленного влияния на определенные симптомы, синдромы и состояния, как говорил И. П. Павлов, «совершенно точно, по заказу».

Таким образом, перед психиатрами открываются широкие перспективы клинически обоснованного терапевтического воздействия на определенные симптомы и синдромы психического заболевания, как это имеет место в соматической медицине. Создается возможность разработки конкретных клинических показаний к лечению психических заболеваний, и в первую очередь шизофрении, к выработке дифференцированных, клинически обоснованных методик терапии, комбинированного лечения и др.

К сожалению, этот актуальнейший для практики вопрос остается еще малоработанным. Бесчисленное множество исследований, главным образом зарубежных авторов, посвященных все новым и новым психотропным средствам от аминазина до галоперидола, до настоящего времени проводятся путем статистической, суммарной обработки больших групп лечившихся больных без сколько-нибудь обоснованной клинической дифференциации на формы, типы и варианты течения. Следствием этого является стремление к терапевтическому воздействию на заболевание в целом, широкое применение максимально высоких дозировок препаратов, теория «химического шока», необоснованная смена видов лечения по принципу «что может». Таким образом, преобла-

дающим остается тот же недифференцированный подход к терапии, как это имело место при лечении старыми методами «активной терапии». В ряде стран такого рода подход привел к недооценке как новых психотропных средств, так и отказу от прежних методов лечения шизофрении, в частности инсулинотерапии, и к замене этих «физических», «биологических», «соматических» методов терапии «психологическими» — психотерапией, системой реабилитации и реадaptации и пр.

Традиционный отечественный клинический метод в психиатрии открывает перед применением новых методов лечения шизофрении неограниченные возможности. Павловское материалистическое понимание современных психотропных средств как воздействующих на основные мозговые процессы — возбуждение и торможение, накопленный опыт клинической дифференциации шизофрении на конкретные формы, варианты, типы и стадии течения создают реальную возможность выработки дифференцированных клинических показаний к лечению этого тяжелого заболевания широким арсеналом современных средств.

Опыт клинического изучения психотропных средств в нашей стране показал перспективность и целесообразность такого рода исследований. Благодаря работам советских психиатров — А. В. Снежневского и его сотрудников, С. Г. Жислина, И. Г. Равкина, Д. Е. Мелехова, Т. Я. Хвиливицкого, Т. А. Невзоровой, Г. К. Тарасова и многих других — получен ряд важнейших клинических факторов, позволяющих не только выявить новые закономерности, связанные с особенностями того или иного вида терапии, но и по новому подойти к вопросу о закономерностях течения шизофрении, особенностям ремиссий, динамике и компенсации дефекта, а в отдельных случаях наметить путь к пониманию патогенетической сущности тех или иных состояний, синдромов и симптомов.

Данная работа является попыткой дать практическим врачам некоторые рекомендации по клиническому применению современных методов лечения шизофрении. Учитывая огромную литературу последних лет, терминологические трудности, порой противоречивость данных разных авторов, стремление некоторых зарубежных авторов из рекламных соображений давать завышенную

оценку тем или иным препаратам, мы сочли целесообразным дать сжатую характеристику почти всех современных психотропных средств, могущих быть использованными при лечении шизофрении. При этом основное внимание уделяется таким практически важным вопросам, как показания и методика лечения с использованием не только литературных данных, но и собственного опыта в отношении большинства препаратов, которыми пользовался автор при лечении шизофрении.

ВОПРОСЫ КЛАССИФИКАЦИИ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

Единой классификации психотропных средств, несмотря на многочисленные попытки создать ее, до настоящего времени нет. Отчасти это может быть объяснено большим разнообразием препаратов, обладающих психотропным эффектом, которые отличаются друг от друга как по химическому строению, так и по механизмам действия и терапевтическому эффекту. Нередко препараты, весьма незначительно отличающиеся по своей химической структуре, оказывают резко противоположное действие на центральную нервную систему. В качестве примера можно назвать аминазин и имизин. Некоторые препараты, будучи сходными по химической структуре и обладая одинаковым фармакологическим действием, существенно отличаются друг от друга своим терапевтическим эффектом. С другой стороны, вещества, резко отличающиеся по химической структуре и фармакологическим свойствам, обладают примерно одинаковым терапевтическим действием, как это видно, например, при сравнении производных фенотиазина и бутирофенонов.

Механизмы действия большинства новых препаратов еще мало изучены, многие из них обладают широким диапазоном действия, оказывая влияние на различные отделы и структуры как центральной нервной системы, так и всего организма.

Затрудняют создание единой классификации и такие обстоятельства, как чрезвычайное многообразие наименований одних и тех же препаратов, получающих в разных странах различные названия. Некоторые из психотропных веществ имеют до 50 названий. Не существует единой номенклатуры и терминологии. Так, до настоящего времени фенотиазиновые производные

обозначаются в работах разных авторов как нейролептики, транквилизаторы, нейроплегтики, атарктики.

Предпринимавшаяся многими авторами попытка создать классификацию по единому «сквозному» принципу не получила всеобщего признания. Леман (Lemmann) по этому поводу писал, что психотропные вещества теоретически можно группировать по пяти различным признакам: химической структуре, физиологическому воздействию на те или иные системы, воздействию на психологические функции, влиянию на поведение и, наконец, в соответствии с лечебным эффектом в отношении психических заболеваний или синдромов.

В ранних классификациях делались попытки использования одного какого-либо признака. Так, Николь (Nicol) группировал психотропные вещества по их химической структуре. Бродье (Brodie) и соавторы в своей классификации исходили из психофармакологического воздействия психотропных средств на те или иные мозговые функции. Гесс (Hess) пытался построить классификацию, исходя из выделения двух основных систем мозга: трофотропной — вегетативной системы с нейрогормоном серотонином и эрготропной с нейрогормоном норадреналином. При этом оказалось, что весьма сходные по своему действию группы препаратов относились к разным классам благодаря различным механизмам действия.

Более удовлетворительными оказались классификации, основывающиеся на клиническом действии психотропных средств. В 1959 г. было предложено несколько таких классификаций. Так, Делей (Delay) предлагал делить все психотропные вещества на три группы.

К первой группе относятся психолептики, угнетающие психический тонус, благодаря снижению интеллектуальной активности, уменьшению тревоги или аффективной напряженности. Они в свою очередь делятся на:

а) нейролептики, оказывающие редуцирующее влияние на психический процесс и обладающие выраженным побочным эффектом с нейро-вегетативными и экстрапирамидными явлениями. Сюда относятся производные фенотиазина и алкалоиды раувольфии;

б) гипнотонические вещества, действующие преимущественно на функцию сна, а в малых дозах обла-

в) транквилизаторы, обладающие седативным действием на страхи и отличающиеся от нейролептиков отсутствием неврологической побочной симптоматики, а также слабо выраженным редуцирующим влиянием на психотическую симптоматику. К этой группе относятся мепробаматы.

а) антигипнотические вещества (так называемые «пробуждающие амины»);

в) другие.

Клайн (Kline) различает:

а) гипнотические снотворные;

б) седативные;

г) мышечные релаксанты-мепробаматы.

а) психомоторные стимуляторы-амфетамины, пиридил, меридил;

б) психостимуляторы;

в) психические энергизаторы — ипразид, имизин.

3. Психотомиметические средства (психодислептики) — лизергиновая кислота, мескалин.

10

	Клиническое действие		Фармакологическое действие		Примеры
	преобладающее	вторичное	преобладающее	вторичное	
Нейролептики	Воздействие на возбуждение, агитацию, агрессивность, бред	Без снотворного или наркотического действия	Угнетение автономной и центральной нервной системы, гипотензия, гипертермия	Нет возбуждения	Резерпин, аминазин и другие производные фенотиазина
Транквилизаторы	Воздействие на депрессию, страх и тревогу	Без снотворного или наркотического действия не действуют на психоз	Угнетение всех разделов нервной системы	Атаксия	Мепробаматы, амизил
Снотворные, гипнотические	Седативное или наркотическое действие	Не обладает специфическим действием на психозы	Угнетение центральной нервной системы		Фенобарбитал, амобарбитал
Психотонизирующие	Стимуляция	Антинаркотические, дают привыкание	Стимуляция центральной нервной системы		Амфетамины, кофеин, пиридрол
Эйфоризирующие	Эйфория после небольших доз, депрессия после больших доз	Дают привыкание	Стимуляция центральной нервной системы, затем угнетение		Алкоголь, опий, кокаин и др.
Галлюциногены	Вызывают галлюцинации у здоровых	Деперсонализация и нарушение поведения	Стимуляция симпатического действия		Мескалин, гашиш и др.
Деперсонализаторы	Деперсонализация	Галлюцинации	Стимуляция парасимпатомиметического действия		Лизергиновая кислота

Тюлье (Thuillier) из клиники Делея стремится объединить клинический и фармакологический принципы группировки, что находит свое выражение в его классификации (см. стр. 11).

Лабур (Laburt) выделяет транквилизаторы (атарактические средства), стимуляторы (антидепрессанты), гипнотические и седативные средства. В основной, первой, группе он объединяет производные фенотиазина, алкалоиды раувольфии и дериваты дифенилметана. Последние он называет транквилизаторами с меньшим диапазоном действия, применяющимися преимущественно при состояниях тревожной напряженности.

В официальной классификации американской психиатрической ассоциации Уортис (Wortis) все психотропные средства разделяет только на две группы: транквилизаторы (атарактики) и стимуляторы (антидепрессанты).

Таким образом, как видно из приведенных классификаций, разноречивость точек зрения касается в основном первой группы, т. е. веществ, дающих тормозящий, нейролептический, транквилизирующий эффект, которые то объединяют в одну группу, то пытаются разделить как по силе действия, так и по химической структуре или фармакологическому эффекту.

Пытаясь устранить имеющиеся разногласия, экспертная комиссия Всемирной Организации Здравоохранения предложила упростить вопрос, разделив все «атарактические» вещества на транквилизаторы с сильным действием (нейролептики), транквилизаторы с меньшим действием (гидроксизин) и «седативные транквилизаторы» (мепробаматы). Эта точка зрения нашла выражение в целом ряде последующих классификаций. Из более поздних классификаций можно указать приведенные в работе английских авторов Шеперда (Shepherd) и Уинг (Wing), которые относят к «большим транквилизаторам» сильнодействующие нейролептики фенотиазинового ряда (трифлупромазин, мепазин, мелларил, стелазин), алкалоиды раувольфии (резерпин и др.) и бутирофеноны (галоперидол). К «малым транквилизаторам» относят также производные фенотиазина, но с меньшей силой антипсихотического действия, применяющиеся в основном при лечении невротических состояний (пропазин, дипразин и др.), а также производные дифе-

нилметана (атаракс, каптодиамин, азациклонол). В третью группу объединяют седативные средства, которые в свою очередь делятся на гипноседативные (барбитураты и новые производные — обливон, дориден и др.) и транквилоседативные (мепробаматы). Особо выделяется группа препаратов с центральным холинолитическим действием (амизил). Группа стимуляторов (тимолептиков) разделяется на препараты, сходные по действию с амфетамином (пиридрол, меридил), сходные по структуре с фенотиазинами (имизин, амитриптилин) и ингибиторы моноаминооксидазы (ипразид, беназид, ниамид и др.).

Затем следуют психотомиметические вещества (мескалин, лизергиновая кислота — LSD-25, сернил). Последняя «переходная» группа объединяет такие препараты, как либриум, дериваты тиоксанта (тарактан).

Ламбер (Lambert) и Револь (Revol) сделали попытку связать фармакологические свойства препаратов, их побочный эффект с особенностями терапевтического действия. Авторы, основываясь на опыте лечения 1500 больных, делят нейролептические средства на две основные шкалы: левую и правую. Препараты, относящиеся к левой шкале, обладают седативным действием на людей и животных, а относящиеся к правой шкале вызывают у животных каталептический эффект, а у людей — антипсихотическое влияние и паркинсонизм.

Типичным представителем препаратов левой группы является левомепромазин, занимающий крайне левое положение, представителем правой группы — мажептил. Между этими двумя группами находятся препараты преимущественно седативные, как, например, ацетазин (плежицил), или преимущественно каталептические — метеразин, мажептил. Аминазин и мепазин находятся в центральном левом положении шкалы.

По клинической характеристике сомнолентный и седативный эффект препаратов прогрессивно уменьшается слева направо, будучи максимально выражен у левомепромазина и минимально у мажептила. Больные с депрессивным состоянием и тревогой реагируют на лечение тем больше, чем левее расположен препарат (левомепромазин), в то время как психосенсорные расстройства, особенно галлюцинации, лучше поддаются лечению препаратами, расположенными в правой части

шкалы. Авторы находят также, что типичный побочный эффект в виде сонливости, астении дают препараты, расположенные в левой шкале (левомепромазин), чем правее располагается препарат, тем более усиливается тенденция к паркинсонизму, а затем и к возникновению акатизии и эксито-моторных кризов (метеразин и мажеп-тил). Эти же препараты дают лучший эффект при лечении шизофренических синдромов и маниакальной фазы маниакально-депрессивного психоза, хотя и не помогают при депрессиях, тогда как занимающий крайнее левое положение левомепромазин является хорошим антидепрессантом.

Из работ советских авторов наиболее обоснованной является классификация психотропных средств, предложенная А. В. Снежневским. Она основана не только на клинических, но и на физиологических особенностях действия этих средств, т. е. строится по принципу воздействия на основные мозговые процессы — возбуждение и торможение. Автор выделяет: *А. Психолептики*, снижающие психическое возбуждение (нейролептики, транквилизаторы), среди которых различаются фенотиазиновые и нефенотиазиновые производные. *Б. Психотоники* (стимуляторы и антидепрессанты). *В. Психотомиметические* — галлюциногенные.

На основании анализа приведенных выше классификаций, а также данных других авторов [Деникер (Deniker), Кэттел (Cattel), Химвич, Гиппиус и Каниг (Himvich, Hipius, Kanig), Улет и Гудрих (Ulett, Goodrich), Э. Я. Штернберг, Р. А. Наджаров и др.] можно предложить следующую группировку наиболее употребительных в настоящее время психотропных средств, носящую характер рабочей схемы. В силу практической направленности данной работы все препараты группируются по принципу главного клинического и физиологического действия с учетом особенностей химической структуры фармакологических особенностей и побочного действия. Чтобы облегчить практическому врачу ориентировку в многообразии существующих названий, приведены наиболее употребительные синонимы препаратов, причем на первое место ставится обычно¹ название препарата, выпускаемого в

¹ Это правило соблюдается в тексте.

СССР, либо наиболее распространенное. Дозировки указываются для приема внутрь, носят ориентировочный характер и в дальнейшем будут уточнены в тексте.

І. Психолептические средства

(обладают успокаивающим действием)

А. Нейролептики

имеют явно выраженный антипсихотический эффект, уменьшают психомоторное возбуждение.

1. Производные фенотиазина:

а) С алифатической боковой цепью:

аминазин, хлорпромазин, ларгактил,	25—1 000 ¹
мегафен, торазин, плегوماзин	25—2 000
пропазин, промазин, спарин	25—400
трифлупромазин, весприн	
ацетазин, ацепромазин, плежицил,	
нотензил	25—500
дипразин, прометазин, фенерган	50—300
левомепромазин, нозинан, синоган	25—800

б) С алифатической боковой цепью, частично включающей пиперазиновое кольцо:

мепазин, пакатал	25—700
мелларил, тиоридазин	25—1 000

в) С алифатической боковой цепью, включающей пиперазиновое кольцо:

метеразин, стеметил, прохлорперазин,	
компазин, тементил	15—200
перазин, таксилан	25—600
дартал, тиопромазин, тиопропазат	5—100
флуфеназин, проликсин, пермитил	5—20
этаперазин, трилафон, перфеназин, де-	
центан	6—200
стелазин, трифлуоперазин	2—80
мажелтил, тиопроперазин RP-7843	20—200
прокетазин, карфеназин	20—600

¹ Цифры означают суточные дозы в миллиграммах.

2. Алкалоиды раувольфии:

резерпин, серпазил, эскасеп, рауседил,	
раудиксин, раунорин, серпен	2,5—50
дезерпидин, гармонил	0,25—5
ресцинамин, модерил	0,25—10
3. Производные бутирофенона:

галоперидол	1—20
галоанизон, 20—28МД	10—250
4. Производные тиоксанта:

тарактан, хлорпротиксен, труксал	25—400
----------------------------------	--------

Б. Транквилизаторы

имеют слабо выраженный антипсихотический эффект, действуют главным образом на состояния страха, тревоги, напряженности.

1. Производные гликоля и глицероля.
 - а) Мепробаматы:

мепротан, экванил, мильтуан, андаксин	200—3 000
---------------------------------------	-----------
 - б) Другие

фенагликодол, ультран	300—1 000
промоксолан, диметилан	250—2 000
оксанамид, квиактин	400—1 600
эмилкамат, стриатран	200—800
2. Производные дифенилметана.
 - а) препараты гидроксизина:

атаракс, вистарил, гидроксизин	10—400
--------------------------------	--------
 - б) Препараты бенактизина:

амизил, диазил, бенактизин, суавитил	1—15
френквел, азациклонол	20—300
каптодиамин, суврен, коватин	50—300
3. Смешанная группа:

хлормезанон, транкопал	100—800
метилпарафинол, дормизон	250—750
глютетимид, дориден	125—750
этахлорвинол, плацидил	100—600
метиприлон, нолудар	50—400
этинамат, валмид	50—1 000
либриум, хлордиазепоксид	5—100

II. Психоаналептические средства (обладают возбуждающим, тонизирующим, эйфоризирующим, антидепрессивным действием)

А. Стимуляторы

обладают стимулирующим, возбуждающим, «энергезирующим», антидепрессивным действием, употребляются при лечении психотических депрессий.

1. Ингибиторы моноаминоксидазы:

а) Производные гидразина:

ипразид, ипрониазид, марсилид	20—200
беназид, марплан, изокарбоксазид	10—60
ниамид, ниаламид, нуредаль	25—200
фелазин, нардил, фенелзин, каводил	15—150
фенизин, катрон, фенипразин	3—12

б) Негидразиновые производные:

трансамин, парнат, транилципромин	10—30
этриптамин, моназ	25—100
индопан	5—20

2. Производные иминобензила:

имизин, имипрамин, тофранил	25—275
мелипрамин	25—400
сурмонтил, тримепримин, RP-7162	25—400

3. Производные амитриптилина:

амитриптилин, элавил	25—200
----------------------	--------

Б. Психотонизирующие средства «малые стимуляторы»

обладают преимущественно стимулирующим действием, употребляются главным образом для лечения более легких («невротических») депрессий, улучшают настроение.

1. Производные амфетамина:

декстроамфетамин, декседрин	5—30
фенамин, бензедрин, амфетамин	5—20
первитин, дезоксин, метамфетамин	3—10
фенатин	50—200

2. Производные дифенилметана:

пиридрол, мератран, пипрадол, пипрал	1—10
меридил, центедрин, риталин, метил-фенидат	10—50

3. Другие:
деанол, деанер

25—300

III. Психодизлептические средства (психотомиметические, психозогенные, галлюциногенные, вещества, вызывающие экспериментальные психозы)

мескалин
диэтиламид лизергиновой кислоты 25
сернил
псилоцибин

Переходя к описанию различных психотропных средств, следует оговориться, что главное внимание будет уделено препаратам, имеющим значение в практике лечения психозов и в первую очередь шизофрении. Поэтому в книге приводятся данные лишь об основных, наиболее употребительных препаратах группы транквилизаторов и психотоников и не описываются психотомиметические средства.

Этот класс
многочислен
именно за сче
средств, осуш
Не случайно,
это первое об
средств, сохра
Со времен
аминазина (х
ре резерпина
сятков новых
ло широкое ра
ческих заболе
а в ряде стран
массового и ис
сулинотералия.
данного класса
способность умен
ления, аффекти
Делей и Де
зия», характер
результат умен
тологических и
поставляя ней
сулинотералия
что вызывает
как сушность
водит его в со
В настояш
нейролептич
ших своеобра

ПСИХОЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА.

А. НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Этот класс психотропных средств является самым многочисленным. Не будет преувеличением считать, что именно за счет разработки новых нейролептических средств, осуществляется прогресс психофармакологии. Не случайно, что «нейролептики», «нейроплегтики» — это первое общее название для всех психотропных средств, сохранившееся и до настоящего времени.

Со времен открытия в 1952 г. первого нейролептика аминазина (хлорпромазин, ларгактил, мегафен) и вскоре резерпина (в 1954 г.) было получено несколько десятков новых препаратов, большинство из которых нашло широкое распространение в практике лечения психических заболеваний и в первую очередь шизофрении, а в ряде стран фактически привели к отказу от такого массового и испытанного средства, каким является инсулинотерапия. Основным терапевтическим свойством данного класса психотропных средств является их способность уменьшать состояние психомоторного возбуждения, аффективной напряженности.

Делей и Деникер, предложившие термин «нейролепсия», характеризовали нейролептический эффект как результат уменьшения напряженности и подавления патологических ирритативных реакций. Делей, противопоставляя нейролептическое действие шоковому (инсулинотерапия, электросудорожная терапия), считает, что сущность нейролепсии противоположна шоку, так как вызывает в организме не реакцию «тревоги», а приводит его в состояние покоя.

В настоящее время наиболее принято определение нейролептических препаратов как средств, оказывающих своеобразное успокаивающее действие, не сопро-

вождающееся наркотическим и снотворным эффектом и не приводящее к нарушениям сознания.

Независимо от химической структуры, фармакологического действия, терапевтической эффективности, разнообразия побочных явлений и других особенностей препаратов именно их успокаивающее, тормозящее, угнетающее действие на аффективные расстройства и состояния возбуждения является основным признаком, который определяет сущность их клинического применения. Особенность их действия заключается в том, что оказывают преимущественное влияние на психотические состояния, способствуя уменьшению психомоторного и эмоционального возбуждения, вызывая при этом особое чувство покоя со своеобразной эмоционально-волевой заторможенностью. Данные свойства проявляются у разных препаратов по-разному, о чем подробнее будет сказано ниже. Здесь же необходимо указать, что с практической точки зрения целесообразно разграничивать общее понятие «нейролептическое действие» на нейролептическое действие в узком смысле этого слова (успокаивающее, седативное, снимающее возбуждение) и антипсихотическое действие (влияние на бред, галлюцинации, автоматизмы и другую продуктивную психопатологическую симптоматику). Наряду с этим нейролептические средства вызывают в то же время, особенно при длительном применении или высоких дозах, разнообразные неврологические, вегетативные и психические расстройства, которые обозначаются обычно как побочные явления.

Поскольку в настоящее время в связи с внедрением в практику новых нейролептических средств и, в частности, производных бутирофенона, интерес к побочным явлениям, вызываемым нейролептиками, резко возрос, мы остановимся на этом вопросе несколько подробнее, тем более что это имеет существенное значение для практики лечения нейролептическими средствами. Первые клинические наблюдения за применением аминазина, затем резерпина, а потом и всех остальных фенотиазиновых производных и, наконец, бутирофенонов показали, что все они вызывают наряду с лечебным действием побочные явления, которые настолько характерны, что одного их наличия бывает достаточно, чтобы отнести тот или иной препарат к нейролептическим средст-

вам. Так, например, исследуя одно из последних нейролептических средств — галоперидол, отличающийся по ряду свойств от других ранее известных нейролептиков, большинство авторов сочло возможным отнести его к этому классу именно на основании вызываемого им побочного эффекта (Делей, Деникер и др.). Этот своеобразный синдром в литературе называли нейролептический синдром, или, по имени авторов, впервые его описавших, синдром Делей — Деникера. Последние характеризуют его основные особенности кажущейся индифферентностью, запоздалой реакцией на внешние раздражители, нейтральностью эмоций и аффектов, уменьшением инициативы и интересов без нарушения сознания и без интеллектуальных расстройств.

Как правило, неврологические, вегетативные и психические нарушения, составляющие данный синдром, обычно появляются у больных на первой неделе лечения и часто зависят от интенсивности терапии, поэтому его нередко называют синдромом «импрегнации», «пропитывания» тканей нейролептиками. В отдельных случаях этот синдром развивается на более поздних этапах лечения и достигает такой степени, что вынуждает прервать лечение. Другая особенность этих явлений состоит в том, что они обратимы и обычно исчезают при снижении доз или отмены препаратов. Это обстоятельство дало основание большинству авторов расценивать их не как осложнения, а как побочный эффект терапии («side effect»).

В работах многочисленных авторов, посвященных данному вопросу [Легиан (Le Guillant), Деникер, Гейсинг и Губах (Heising, Hubach), Ходж (Hodge), Флюгель (Flugel), Лафон, Дюк и Лабож (Lafon, Duc, Labauge), Г. К. Тарасов и Л. П. Демидова, А. Б. Смулевич, В. Г. Левит, Т. А. Невзорова и др.], приводятся подробные описания нейролептического синдрома, в котором главное место занимают экстрапирамидные расстройства.

Уже эти первые наблюдения позволили авторам сравнивать эти экстрапирамидные явления с симптоматикой, свойственной эпидемическому энцефалиту. Но не только перечисленные экстрапирамидные явления, встречающиеся при лечении фенотиазиновыми производными и особенно пиперазиновой их частью, сходны с проявле-

ниями, характерными для эпилептического энцефалита. Аналогия заметна также и при анализе вегетативных и обменных нарушений: тенденция кровяного давления к гипотонии, сальность лица, себорея, часто отмечающаяся у длительно лечащихся больных, склонность к полноте и др. Это же относится к бессоннице, часто являющейся первым признаком передозировки при лечении некоторыми нейролептиками (галоперидол, мажептил), на что первыми обратили внимание Делей, Денкер, Роперт (Ropert), Бек (Beek) и Эрэль (Eurielt).

В числе основных неврологических компонентов нейролептического синдрома обычно различают акинетические, гипертонические, гиперкинетические и дискинетические расстройства. При описании соответствующих препаратов будет уделено внимание особенностям этих состояний, здесь же укажем на их основные черты.

Акинетические явления обычно служат первым признаком насыщения организма нейролептиками, причем их часто удается наблюдать еще до обнаружения мышечной гипертонии. Выражаются они обычно однообразностью и угловатостью движений, потерей пластичности, отсутствием синкинезий, амимией.

К акинетическому синдрому, как правило, вскоре присоединяются гипертонические явления, заключающиеся в повышении мышечного тонуса, достигающие своего наивысшего развития при лечении мажептилом и галоперидолом.

К числу гиперкинетических и дискинетических проявлений относятся тремор, разного рода пароксимальные вздрагивания, миоклонии, локализующиеся главным образом в околоротовой и глазодвигательной области. Сюда относятся судороги вздрагивания жевательной мускулатуры, «окулогирные кризы», а также своеобразные состояния пароксизмов открытого рта с вытягиванием языка, пароксизмальными судорогами затылочных мышц с кривошеей (синдром Куленкампа — Тарнова). Иногда мышечный спазм достигает степени опистотонуса.

Наблюдающиеся при лечении производными фенотиазина и резерпином акатизия (чувство моторного беспокойства со стремлением менять положение тела) [Гашковец (Haskoves)] и тасикинезия (непреодолимая потребность двигаться) [Сикар (Sicard)] часто имеют бо-

лее или менее стойкий характер, обычно возникая на фоне паркинсонизма, в связи с чем по классификации Делея и Деникера обозначаются как постоянный гиперкинетический или гиперкинетогипертонический синдром. При лечении бутирофенонами (галоперидол, галоанизон) часто возникают постоянные пароксизмальные приступы гиперкинезов, обозначаемые авторами как кризы моторного возбуждения (экситомоторные кризы).

Интересные данные, полученные на большом количестве больных, лечившихся липеразиновыми производными фенотиазина, приводит Эйд (Ayd). Экстрапирамидные явления наблюдались у 1472 больных из 3775 (38,9%), акатизия и паркинсонизм у женщин отмечались в 2 раза чаще, чем у мужчин. Вначале появлялась дискинезия (в 90% через 4—5 дней), затем акатизия и, наконец, паркинсонизм.

Согласно мнению Арнольда и Хоффа (Arnold, Hoff), все нейролептики обладают свойством вызывать в строгой последовательности определенные соматические и психические синдромы. Они выделяют следующие фазы действия нейролептических средств: 1) инициальная фаза подавления, 2) фаза возбуждения, 3) фаза псевдопаркинсонического синдрома, 4) фаза подавления, 5) терминальная судорожная фаза. В действии каждого из нейролептических препаратов обнаруживается преимущественно та или иная фаза. Например, в действии мажептила преобладает третья фаза, быстро переходящая в пятую. Добавление в этих случаях аминазина, у которого преобладает первая фаза, оказывает корригирующее действие на судорожные (гиперкинетические) нарушения, вызывая их обратное развитие и возвращение к четвертой фазе.

Из других проявлений нейролептического синдрома следует остановиться на психических изменениях, которые почти всегда удается разглядеть при внимательном исследовании больных, лечущихся нейролептиками, и которые следует также квалифицировать как побочные явления, составляющие часть нейролептического синдрома. Эти психические нарушения, отличающиеся большим многообразием, как бы вплетаются в имеющуюся у больного психопатологическую симптоматику, обусловленную шизофреническим процессом. В связи с этим

практически важно знать эти побочные явления, обусловленные нейролептическим лечением, и уметь отличать их от собственно шизофренической симптоматики.

Если попытаться проследить динамику побочных неврологических явлений, усиливающихся по мере увеличения доз и длительности лечения (скажем, аминазином), то в первой фазе (2—5 дней) преобладают нейро-вегетативные явления с неустойчивостью пульса, колебаниями кровяного давления, сухостью слизистых и пр. Наиболее характерные психические побочные явления в этот период — сонливость, заторможенность, вялость, утомляемость. По мере нарастания акинетических расстройств нейролептическое действие выражается в уменьшении сонливости, на смену которой приходит состояние безучастности, апатичности, потеря интереса к окружающему, что нередко сопровождается повышенной утомляемостью, невыносимостью к шумам, стремлением избежать всякого рода внешних раздражений. Флюгель обозначает эти состояния как акинето-абулический синдром. Делей и Деникер — как психоаффективное безразличие.

Депрессивные состояния обычно возникают на более поздних этапах лечения аминазином, и, как правило, сменяют период апатии и безразличия. Однако в целом ряде случаев такой закономерности установить не удастся и депрессивные явления возникают раньше. Их развитие в значительной мере связано с особенностями клинической картины заболевания данного больного. Зачастую практически бывает невозможно отдифференцировать депрессивные состояния, возникающие в качестве побочного явления, от усиливающейся под влиянием, например, фенотиазинового лечения депрессии, имевшейся у больного до начала лечения. О возможности возникновения депрессий в качестве побочных явлений при лечении аминазином мы указывали в своей работе еще в 1958 г. Подробное описание такого рода депрессивных состояний приводят многие авторы, в том числе А. Б. Смулевич, С. Г. Жислин, П. И. Слуцкина и др. Делей и Деникер, проводя параллели между соматическими и психическими побочными явлениями, считают развитие депрессивных состояний наиболее характерным для акинето-гипертонического синдрома и паркинсонизма. Несомненным можно считать, что в по-

давляющем большинстве случаев развитие паркинсонического синдрома сопровождается депрессивным фоном настроения, выраженным в разной степени. Это особенно отчетливо удается наблюдать при лечении мажептилом. Однако клиническая практика дает много примеров развития нейролептической депрессии без наличия таковой в предшествующей лечению клинической картине и при отсутствии паркинсонизма.

Иная динамика психических проявлений нейролептического синдрома наблюдается при лечении пиперазиновыми производными и бутирофенонами. Весьма своеобразны побочные психические нарушения, наблюдаемые при развитии кризов моторного возбуждения («экситомоторные кризы»), чаще всего наблюдающихся при лечении галоперидолом. У этих больных во время криза, часто сопровождающегося разного рода вегетативными нарушениями, наблюдается, как правило, критическое отношение к развивающемуся приступу с общим тягостным чувством, страхом и тревогой, страдальческим выражением лица. Интересно, что у многих больных шизофренией, до лечения вялых, апатичных, эмоционально монотонных и однообразных, во время криза обнаруживалась живая мимика, яркие эмоциональные реакции растерянности с оттенком демонстративности, страха, тревоги, страдания, которые по степени своей выраженности весьма напоминали истерические проявления. На эту особенность впервые обратили внимание Делей и Деникер, которые особое внимание придавали характерной для таких больных внушаемости. И действительно, повышенная внушаемость больных, возможность посредством убеждений или резкого окрика не только успокоить больного, но и уменьшить интенсивность криза психомоторного возбуждения представляют не только теоретический, но и практический интерес. Во-первых, часто наблюдающиеся после такого рода кризов улучшения в состоянии больных могут быть поставлены в какую-то связь с искусственно достигаемым обострением состояния у хронически больных, на протяжении многих лет не обнаруживающих никаких заметных колебаний в состоянии. Ведь общеизвестен факт благоприятного прогностического значения остроты психотического состояния, особенно если оно сопровождается яркой эмоциональной окраской с

наличием таких явлений, как страх, тревога, растерянность. С другой стороны, описанные психические нарушения, особенно внушаемость, как бы «открывают ворота» для психотерапевтического воздействия на больного, о чем, в частности, пишут Денхам и Каррик (Denham, Carrick).

Акатизия и тасикинезия (постоянный гиперкинетический или гиперкинето-гипертонический синдром), как правило, сопровождаются тревогой, нетерпеливостью, чувством тягостного внутреннего беспокойства. Многие больные объясняют свое стремление двигаться тем, что их душевное состояние, «внутреннее беспокойство», «нетерпеливость» облегчаются после того, как они совершат те или иные движения, походят и т. п.

Интересно отметить, что подобного рода эмоциональное сопровождение акатизации было давно замечено авторами в отношении резерпина и аминазина (Леман, А. Б. Смулевич и др.). При применении этих препаратов тревога и беспокойство были выражены нерезко и как бы перекрывались седативным, нейролептическим, затормаживающим действием этих веществ. Опыт применения пиперазиновых производных фенотиазина, обладающих большой силой действия, и особенно мажептила, а затем и производных бутирофенона показал, что указанные психические явления выражены особенно отчетливо и ярко. В результате возникают своеобразные «ножницы» в динамике психического состояния, носящие в известной мере парадоксальный характер: уменьшая возбуждение и другие психопатологические проявления, имевшиеся у больных в начале лечения, эти препараты в свою очередь вызывают специфические эмоциональные нарушения, отчетливо выраженные и сопровождающиеся гиперкинезами.

Это наблюдение в равной мере относится и к только что описанным психическим изменениям, возникающим при развитии акатизии и тасикинезии, и к вышеупомянутым кризам моторного возбуждения и особенно ярко выражено при лечении мажептилом, галоперидолом и галоперидолом.

Изложение общих для всех нейролептиков проблем и, в частности, данных об их побочных действиях было бы неполным, если бы мы не упомянули о таком остающемся до настоящего времени спорном вопросе, ожив-

ленно обсуждающемся в литературе, как соотношение побочных явлений и терапевтического эффекта.

Привести все многочисленные точки зрения авторов, как правило, противоположные друг другу, не представляется возможным. Уже первые опыты применения нейролептических средств и изучение побочных явлений, вызываемых аминазином и резерпином, позволили разделить всех исследователей на две группы. Одни [Штегелин (Stachelin), Флюгель, Фрейхан (Freyhan), Денбер (Denber), Бэйреутер (Bayreuter) и многие другие] рассматривали появление экстрапирамидной симптоматики и степень ее выраженности как обязательное условие терапевтического эффекта. Фрейхан прямо указывал, что о нейролептическом действии можно судить по тому, в какой мере и как часто препарат вызывает экстрапирамидные проявления, и что принципиальной границы между моторным успокоением и начальными симптомами паркинсонизма не существует.

С другой стороны, Легийан и сотрудники считают, что нейролептический синдром часто возникает, с трудом распознается, препятствует полному выздоровлению больного и возвращению в привычную социальную среду, глубоко затрагивает личность больного и, наконец, в силу своих нечетких форм представляет серьезные препятствия для бесспорно благоприятного действия нейролептических средств. Аналогичную точку зрения высказывали многие авторы [Гаазе (Haase), Бруссоль и Розери (Broussolle, Rosieri), Кэрн (Karn) и многие другие], в том числе и советские исследователи (Г. К. Тарасов, А. Б. Смулевич, М. С. Вроно, В. Г. Левит, А. Н. Попова и др.).

В последующие годы, приведшие к внедрению в практику новых все более сильных, но имеющих и пропорционально больший побочный эффект нейролептиков, значительно увеличилось число сторонников первой группы. Так, Делей и его сотрудники, вначале весьма сдержанно относившиеся к терапевтической ценности описанного ими нейролептического синдрома, основываясь на опыте лечения мажептилом и галоперидолом, выдвинули тезис о неразрывной связи между интенсивностью неврологической симптоматики и терапевтической активностью нейролептических веществ. И действи-

тельно, пропазин, ацетазин, мепазин и другие фенотиазины, вызывающие минимальный побочный эффект, в то же время оказываются весьма слабыми нейролептиками, пригодными в основном для поддерживающего лечения, тогда как мажептил и галоперидол, дающие наиболее выраженный побочный эффект, являются одними из самых сильнодействующих в ряду известных до настоящего времени нейролептиков.

Из числа авторов, отстаивающих в последнее время противоположную точку зрения, укажем Карэ и Бакмана (Cares, Bickman), которые на основании литературных данных и собственных наблюдений приходят к выводу, что побочный и токсический эффект от применения психотропных средств не превосходит числа аналогичных осложнений при фармакологическом лечении в общей медицине.

Следовательно, сейчас можно считать несомненным, что сила нейролептического действия препарата пропорциональна степени вызываемого им побочного эффекта. Но ведь сила действия того или иного нейролептика не является синонимом его терапевтической эффективности. С другой стороны, такие нейролептики, как мажептил и галоперидол, отличаются, скажем, от аминазина не только количественно, большей силой действия, но и по характеру нейролептического влияния, что отчетливо проявляется в клинике. Если нейролептический эффект аминазина и близких к нему производных проявляется главным образом седативным действием, то именно седативный, успокаивающий эффект, например, мажептила выражен незначительно, преобладает антипсихотическая сторона его действия, причем нередко оно выражается в растормаживающем влиянии, как это видно при лечении больных кататонической шизофренией. В то же время и побочный эффект, производимый аминазином, отличается от побочных явлений, вызываемых и мажептилом, и галоперидолом как в неврологических, так и в психических его компонентах.

Для аминазина (и большинства непиперазиновых производных) наиболее характерны акинетические и акинето-гипертонические (паркинсонические) расстройства, сопровождающиеся апатическими и депрессивными явлениями, тогда как мажептилу и галоперидолу более свойственны гиперкинетические симптомы, соче-

тающиеся с принципиально иными психическими нарушениями (беспокойство, истероформные проявления и др.). Поэтому нам кажется, что на данном этапе знаний при сложности взаимоотношений, возникающих в процессе нейролептического лечения столь отличными друг от друга препаратами, все попытки нахождения единой закономерности и альтернативного решения вопроса, как это делают многие авторы, пока мало продуктивны.

Как показывают наши наблюдения, прогностической ценностью обладают не отдельные неврологические симптомы, а гораздо более сложные соотношения, нуждающиеся в углубленном клинико-патофизиологическом изучении. Так, например, у некоторых больных, лечившихся галоперидолом, стелазинем, мажептилом, с длительным неблагоприятным течением шизофренического процесса, резистентных к другим видам терапии, отчетливое улучшение в состоянии наступало после отмены корректоров (артана), причем без обязательного развития экстрапирамидных расстройств. И наоборот, последующее назначение артана этим же больным незамедлительно приводило к ухудшению их психического состояния. С другой стороны, применение артана при возникновении паркинсонического синдрома у больных, лечившихся аминазином, часто способствует не только уменьшению экстрапирамидных расстройств, но и улучшению психического состояния.

Кризис моторного возбуждения, возникающие при лечении бутирофенонами, легко купируются введением аминазина. С другой стороны, дискинетические кризисы, связанные с лечением мажептилом, как показали наблюдения, прекращаются после дачи галоперидола. Таким образом, препараты, оказывающие общее нейролептическое действие, отличающиеся по химической структуре, вызывают не только различный побочный эффект, но и часто оказываются корректорами в отношении побочных явлений, возникающих при лечении другими нейролептиками.

Эти и многие другие факты свидетельствуют о большой сложности рассматриваемого вопроса и отражают сложные патофизиологические соотношения, связанные, по-видимому, с различными механизмами действия нейролептических средств и с конкретными нейродина-

мическими нарушениями, вызываемыми психозом у данного больного. Только путем длительных комплексных клинико-лабораторных исследований (которые в настоящее время проводятся в нашей клинике) можно будет подойти к решению этого важного практического и теоретического вопроса.

Последним, общим для всех нейролептических средств является вопрос о характере вызываемого ими терапевтического воздействия. До настоящего времени в литературе дебатировался вопрос о том, является ли нейролептическое лечение патогенетическим для шизофрении или оно обладает лишь симптоматическим эффектом. Близка к этой и вторая неразрешенная проблема — о преимуществах нейролептического лечения перед «старыми» методами — инсулином и электросудорожной терапией.

Ознакомление с литературой по этому вопросу показывает, что большинство зарубежных авторов стремятся решать и эту проблему альтернативно. Одни настаивают лишь на симптоматическом влиянии нейролептиков на шизофренический процесс [Арнольд, Гифтс и Сольмс (Arnold, Hifts, Solms), Зигвальд и Ботье (Sigwald, Bouttier), Штегелин и Кильхольц (Staehelein, Kielholz), Фрейхан, Литл (Little), Шерантан (Charantan)], в лучшем случае признавая их положительное воздействие на эффективные расстройства. Характерно замечание Фрейхана о том, что показания к применению нейролептической терапии не зависят от формы заболевания, возраста, давности и т. п. Речь идет не о лечении болезней, а об устранении отдельных симптомов («симптом — мишени»). Другие, как, например, Ломас, считают, что в некоторых случаях шизофрении, особенно с плохим прогнозом, существо психоза может быть изменено в сторону улучшения. Третьи [Лабхардт (Labhardt)] утверждают, что аминазин помогает при острых и хронических шизофрениях, оказывая гораздо более глубокое воздействие на механизмы процесса, чем все другие методы лечения. Кинросс-Райт (Kinross-Wright) пишет, что нейролептики — «наиболее эффективный вид лечения шизофрении». Аналогичные высказывания имеются у многих других исследователей, разделяющих эту точку зрения [Кохен (Cohen), Бирд, Гросс и Денбер (Bird, Gross, Denber), Фокс и Лене

(Fouks, Laine), Гёде и Хейнрих (Gäde, Heinrich), Мейер (Meyer) и др.].

Отражением точек зрения этой группы авторов в практике явилось резкое уменьшение инсулиновой терапии шизофрении в таких странах, как Англия, США и некоторых других. Если к 1958 г., по данным Сарджанта (Sargant), из 67 английских психиатрических больниц в 9 прекратили применение инсулинотерапии, а в остальных ее применение резко сократили, то в настоящее время в Англии по существу отмечается полное прекращение инсулинотерапии.

Чем же можно объяснить столь резкие противоречия в решении такого важного для практики вопроса? Прежде всего обстоятельством, с которым мы будем неоднократно сталкиваться в дальнейшем и которое заключается в недифференцированном, суммарном подходе к изучению влияния препарата на шизофренический процесс, без достаточной клинической дифференциации на многообразные варианты и типы течения, стремлением большинства зарубежных авторов подменить тщательное клиническое изучение особенностей заболевания суммарным статистическим анализом.

В последующих разделах мы попытаемся подойти к оценке эффективности нейролептических средств в рамках форм и типов течения шизофрении, используя для этой цели клинический метод динамического изучения течения заболевания.

Этими короткими замечаниями исчерпывается вводная часть главы о нейролептических средствах, в которой мы ставили своей целью обрисовать наиболее актуальные проблемы настоящего этапа лечения шизофрении этими препаратами. Теперь перейдем к рассмотрению отдельных групп этого класса соединений.

1. Производные фенотиазина

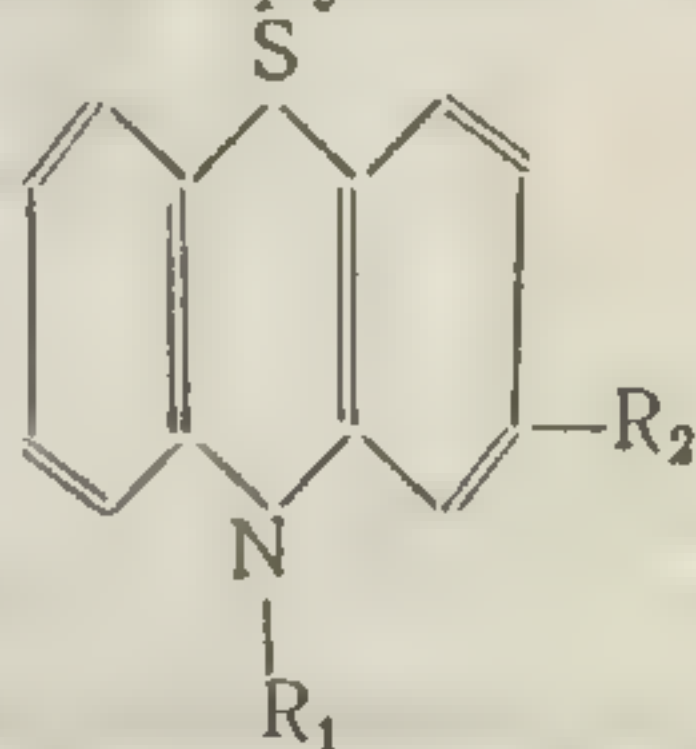
Препараты этой группы, составляющие основную часть нейролептических средств, получили наибольшее распространение в психиатрии. По сути дела возникновение психофармакологического лечения психозов началось с производных фенотиазинового ряда, когда вслед за Лабори и Хюгенаром (Laborit, Huguenar), применивших дипразин в хирургической практике, с 1952 г. начали изучать аминазин Хамон, Порер и Ве-

лиц (Hamon, Rogaire, Velliz), а Делей, Деникер и Харль (Harl) впервые применили его для лечения психоза.

Дальнейший прогресс психофармакологии происходил также за счет синтеза и внедрения в психиатрическую практику все новых и новых производных фенотиазинового ряда. Если в 1957 г. на симпозиуме по психофармакологии Второго Международного конгресса сообщалось о 15 производных фенотиазина, то к настоящему времени число этих препаратов значительно увеличивалось — до 75; синтезированы и внедрены такие мощные производные фенотиазина, как стелазин, мажептил и др.

В основе химического строения этой группы препа-

ратов лежит фенотиазиновое ядро



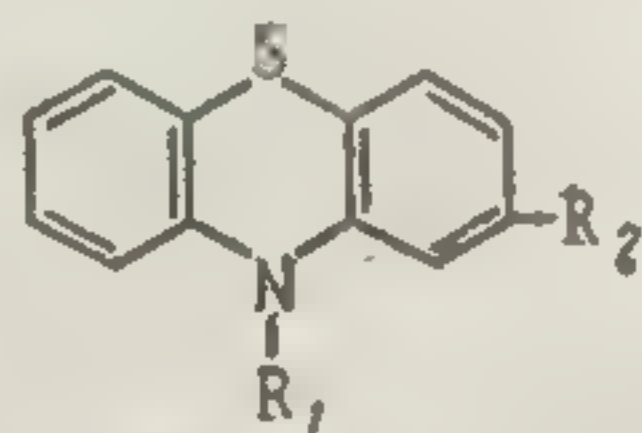
и боковая цепь (R_1). Создание новых препаратов фенотиазинового ряда шло по двум направлениям: изменение боковой алифатической цепи (R_1) и замещение в ядре, главным образом во втором положении (R_2).

По мнению Химвича, именно особенности боковой алифатической цепи обуславливают медицинскую эффективность фенотиазинов, причем при синтезе новых производных фенотиазина изменения в основном кольце способствовали количественным отличиям вновь получаемых препаратов, в то время как изменения боковой цепи приводили к получению качественно новых веществ.

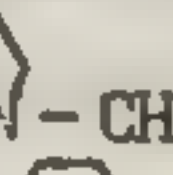
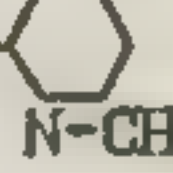
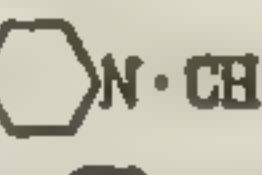
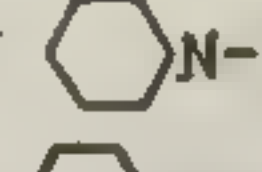
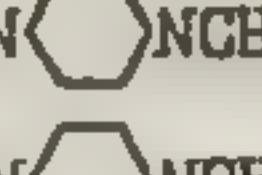
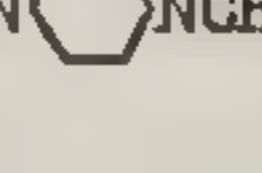
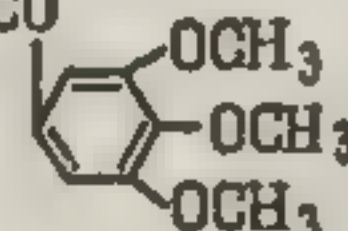
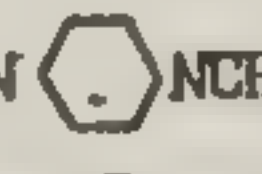
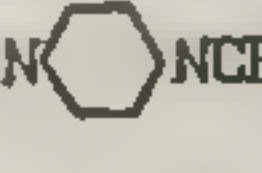
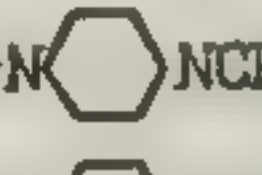
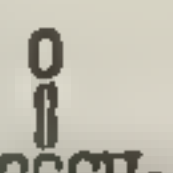
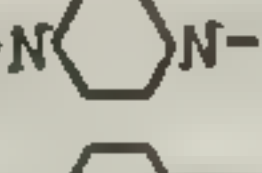
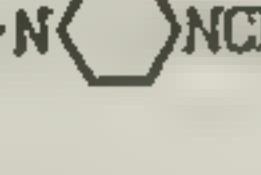
Кроме общности химического строения, производные фенотиазинового ряда обладают такими сходными фармакологическими свойствами, как адренолитическое, антигистаминное действие, гипотермия, усиление действия наркотических веществ, угнетение спонтанной моторики, антиапоморфинное действие, торможение констатируемой на электроэнцефалограмме реакции пробуждения и др.

При клиническом применении дериваты фенотиазина, обладая свойствами, общими для всех нейролептических веществ, вызывают, кроме того, описанный выше «нейролептический или хлорпромазиновый» синдром.

Исторически сложилось разграничение всех фенотиазиновых производных в зависимости от особенностей их химического строения:



Сравнительная характеристика химического строения производных фенотиазинового ряда

Группа	R ₁	R ₂	Основные названия
С алифатической боковой цепью	1 H	H	- фенотиазин
	2 -CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	H	- диэтиазин, дипракол
	3 -CH ₂ CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	- дипразин, фенерган
	4 -CH ₂ CH(CH ₃)N(C ₂ H ₅) ₂	H	- этопропазин, парсидол
	5 -CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	- пропазин, промазин
	6 -CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	Cl	- аминазин, хлорпромазин
	7 -CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	CF ₃	- трифлупромазин, бесприн
	8 -CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	O CCH ₃	- ацетазин, ацепромазин
	9 -CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ N(CH ₃) ₂	OCH ₃	- левопромазин, нозинан
Пиперидиновые производные	10 -CH ₂ -  -CH ₃	H	- мепазин, пакатал
	11 -CH ₂ CH ₂ -  -CH ₃	SCH ₃	- мелларил, тиопридазин
Пиперазиновые производные	12 -CH ₂ CH ₂ CH ₂ N  -CH ₃	Cl	- метеразин, прохлорпроперазин, стеметил
	13 -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -N  -CH ₃	CF ₃	- стелазин, трифлуоперазин
	14 -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ N  NCH ₂ CH ₂ OH	Cl	- этоперазин, перфеназин
	15 -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ N  NCH ₂ CH ₂ OCO 	Cl	- френолон
	16 -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ N  NCH ₂ CH ₂ OH	CF ₃	- флуфеназин, проликсин
	17 -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N  NCH ₃	H	- перазин, таксилан
	18 -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N  NCH ₂ CH ₂ OCO 	Cl	- дартал, тиопропазат
	19 -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N  N-CH ₃	SO ₂ N(CH ₃) ₂	- мажептил, тиопроперазин
	20 -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N  NCH ₂ CH ₂ OH	C(=O)-CH ₂ -CH ₃	- прскетазин, карфеназин

а) производные фенотиазина с алифатической боковой цепью;

б) производные фенотиазина с боковой цепью лишь частично включающей пиперазиновое кольцо (пиперидиновые производные);

в) производные фенотиазина с боковой цепью, включающей пиперазиновое кольцо.

Прежде чем перейти к характеристике отдельных препаратов фенотиазинового ряда, следует вкратце остановиться на одном общем вопросе, имеющем, как нам кажется, важное практическое значение, которому не всегда уделяется должное внимание при назначении лечения фенотиазинами.

До настоящего времени не существует единого мнения авторов о противопоказаниях к терапии дериватами фенотиазина; одни их значительно расширяют, другие резко сужают. Это отчасти связано с тем, что авторы в каждом отдельном случае недостаточно четко дифференцируют характер наступивших в процессе лечения соматических нарушений. В одних случаях в процессе лечения наступает ухудшение уже имевшегося патологического процесса, в других — речь идет о побочном действии препарата, легко поддающемся обратному развитию, в третьих случаях возникают осложнения, связанные с токсическим действием фенотиазинов. Накопившийся большой опыт лечения, в частности аминазином, как в нашей стране, так и за рубежом, показывает, что прежде всего необходимо считаться с токсическим действием производных фенотиазина, нередко приводящим к тяжелым осложнениям, особенно со стороны печени, крови и сердечно-сосудистой системы. С другой стороны, переоценка роли возможных осложнений приводит к неоправданной осторожности, вследствие чего многие психически больные лишаются своевременного и необходимого лечения.

Исходя из этого, следует рекомендовать при определении показаний и противопоказаний к лечению аминазином, обычно кратко и императивно излагаемых в инструкциях, руководствоваться в каждом отдельном случае клинической оценкой состояния больного в целом. Наш опыт показывает, что в ряде случаев более оправданным является известный риск назначения аминазинотерапии при соблюдении всех мер предосторожности (медленное наращивание дозировок, постоянный контроль за соматическим состоянием и пр.) и соответствующем интенсивном лечении основного соматического заболевания, чем бездеятельность в лечении шизофренического процесса. В последнем случае нарастание

возбуждения, отказ от пищи и от приема лекарств и другие тяжелые психотические явления неизменно приводили к неуклонному ухудшению соматических заболеваний: к сердечно-сосудистым расстройствам, заболеваниям печени и пр. Правильной тактике врача помогает знание особенностей соматического побочного действия фенотиазиновых препаратов. Если вопрос о пользе или вреде психоневрологических побочных явлений (нейролептический синдром с экстрапирамидными расстройствами), как уже указывалось, является дискутабельным, то патологический характер соматических побочных явлений при лечении аминазином не вызывает никаких разногласий. Вопрос заключается только в степени их опасности для больного.

Производные фенотиазина обладают токсическим действием на лейкоциты, вызывая в отдельных случаях развитие самого серьезного осложнения — агранулоцитоза. Хотя случаи агранулоцитоза сравнительно редки (по данным зарубежных авторов, от 0,001 до 0,7%), однако его опасность заключается в том, что почти в половине случаев имеет место летальный исход. Это осложнение чаще наблюдается у женщин в возрасте после 40 лет, обычно на втором месяце лечения. Наличие агранулоцитоза в прошлом служит безусловным противопоказанием к терапии, а появление признаков заболевания в ходе лечения требует немедленного его прекращения и интенсивной терапии (пенициллин, массивные дозы витаминов, АКТГ). Вместе с тем другие заболевания крови, не имеющие злокачественного течения, по-видимому, не являются ни осложнением, ни серьезным побочным эффектом и поэтому не служат прямым противопоказанием к лечению фенотиазиновыми производными. Так, пернициозная анемия с доброкачественным течением допускает фенотиазиновое лечение, которое должно тем не менее проводиться осторожно (медленное наращивание дозировок, систематический контроль за кровью и пр.), и сопровождаться соответствующей терапией соматического заболевания.

Наконец, третий вид нарушений со стороны кровото-
творных органов при лечении фенотиазинами — это
лейкопения, наблюдающаяся примерно у 6% лечатся
больных и возникающая на 2-м месяце лечения. Здесь
скорее всего речь идет о побочном действии производ-

ных фенотиазинов, связанном с некоторым угнетающим действием их на кроветворную систему. Эти явления легко проходят при назначении средств, стимулирующих лейкопоэз (нуклеат натрия, пентоксил, тезан, лейкоген и др.), параллельно с основным курсом терапии. Лишь в случаях, когда повторные анализы крови указывают на стойкость лейкопении и тем более на ее прогрессирование, приходится снижать дозировки препаратов. Обычно же лейкопения носит транзиторный характер и не оказывает существенного влияния на организм и на последующий ход терапии.

Другое описанное свойство фенотиазиновых производных заключается в способности повышать свертываемость крови, что приводит к тромбообразованию, также чаще наблюдающемуся у женщин. В связи с этим наличие тромбозов и тромбангиитов является противопоказанием к терапии. Однако если имеет место только повышение протромбинового времени, без достаточного клинического обоснования тромботической болезни или тромбоза, то назначение этих препаратов не противопоказано. Следует лишь предварительно (а в случаях, требующих немедленного начала лечения — параллельно) с помощью препаратов салицилового натрия, никотиновой кислоты, гепарина или дикумарина (осторожно!) добиться нормализации протромбинового индекса. Увеличение протромбинового времени в ходе терапии фенотиазинами следует расценивать как результат побочного действия препарата и, не прекращая лечения, добиваться его нормализации средствами, тормозящими свертываемость крови. Лишь в случаях резистентности к такой терапии, когда обнаруживается тенденция к нарастанию протромбинового времени, несмотря на принимаемые меры, приходится снижать дозировки, а иногда и прекращать лечение.

Аналогичный анализ влияния фенотиазиновых производных целесообразно производить и при других патологических явлениях с целью разграничить состояния, лишь ухудшающиеся в процессе лечения, осложнения и побочный эффект, являющийся лишь составной частью фенотиазинового лечения.

Рассмотрение с этой точки зрения нарушений функций печени исходит из токсического влияния дериватов фенотиазина на печеночные клетки, а также из их ал-

аллергизирующего влияния на желчные капилляры и клетки. Нередко, по-видимому, имеет место сочетание токсикоза с аллергической реакцией, приводящее к появлению желтухи, развивающейся примерно у 1% лечащихся больных (чаще у женщин) и в 4% случаев заканчивающейся летально. По мнению большинства авторов [Ройзин и Эрос (Roizin, Eros) и др.], тяжелые исходы связаны с имевшими место в прошлом и нераспознанными своевременно заболеваниями печени. Отсюда следует, что наличие у больного острых воспалительных заболеваний печени независимо от их этиологии служит противопоказанием к лечению. Циррозы печени в связи с тенденцией к разрастанию соединительной ткани после фенотиазиновой желтухи также являются противопоказанием.

В то же время наличие в анамнезе таких заболеваний печени, как желчнокаменная болезнь с редкими обострениями в прошлом, нельзя считать прямым противопоказанием. Однако лечение проводят с соблюдением предосторожностей (медленное повышение дозировок, постоянный контроль билирубина крови и др.).

Появление желтухи у больных, ранее не страдавших печеночными заболеваниями и не обнаруживших при тщательном соматическом обследовании функциональных нарушений печени, следует рассматривать как осложнение терапии, требующее отмены препарата и проведения интенсивного лечения печени (камполон, инсулин с глюкозой и аскорбиновой кислотой, магнезия, витамины и др.). После нормализации функций печени (нормальные цифры билирубина при повторных исследованиях крови) лечение препаратами фенотиазина может быть продолжено, если этого требует психическое состояние больного, другими нейролептическими препаратами, но с обязательным соблюдением всех мер предосторожности. Как показывает опыт, постоянный контроль цифр билирубина крови позволяет своевременно избежать неприятных последствий у этих больных и успешно закончить нейролептическую терапию.

Третьим видом серьезных нарушений, непосредственно связанных с особенностями действия фенотиазиновых производных на организм, являются кожные поражения, обычно полиморфного характера, возникающие в результате аллергического побочного действия препара-

тов. Интересно отметить, что и они встречаются у женщин в 3 раза чаще, чем у мужчин, возникают как в результате аллергического действия, так и вследствие повышенной чувствительности к солнечному облучению. Чаще всего высыпания носят характер крапивницы, обычно возникающей у больных, подвергшихся прямому солнечному облучению (особенно в весенние месяцы). Высыпания эти хорошо обратимы при снижении дозировок препарата и назначении десенсибилизирующего лечения (хлористый кальций, димедрол, дипразин). Появление макулезно-папулезной сыпи и эритем (часто сочетающихся друг с другом) — более опасное осложнение, требующее серьезного внимания, поскольку в литературе имеются указания на случаи со смертельным исходом. В тех случаях, когда кожное заболевание сопровождается повышением температуры, следует немедленно прекратить терапию и начать интенсивное лечение кожного заболевания. Возобновлять лечение следует с осторожностью, после консультации дерматолога, и проводить его в комбинации с десенсибилизирующими и антигистаминными средствами (димедрол, дипразин, этизин, диазолин). В инструкции по лечению аминазином Министерства здравоохранения СССР рекомендуется следующая схема лечения дерматитов:

Димедрол 0,05—2,3 раза в день или внутримышечно в 1% растворе по 2—5 мл.

Хлористый кальций 10% раствор внутрь столовыми ложками.

Глюконат кальция 10% раствор внутримышечно.

Адреналин 0,1% по 0,1—1 мл 5—7 раз в день (при отсутствии повышенного давления).

Новокаин 0,25%—10,0 внутривенно 10—15 раз.

Местно в острой стадии рекомендуются холодные примочки с 1% раствором резорцина или риванола (1 : 1000). В дальнейшем применяются болтушки и пасты. Серьезную опасность представляют контактные дерматиты у персонала (см. специальную инструкцию).

К числу явлений, связанных с побочным действием фенотиазинов, следует отнести также их гипотензивный эффект, нередко приводящий к развитию ортостатических коллаптоидных состояний. Они встречаются обычно на протяжении 1—2-й недели лечения. Обычные меры профилактики (1—2-часовое лечение после приема препарата) и лечения (уложить больного, придав ногам

возвышенное положение, кофеин, кордиамин и др.). легко ликвидируют эти явления и ни в какой мере не препятствуют дальнейшему лечению.

Все остальные многочисленные проявления побочного действия фенотиазинов, описываемые в литературе, нельзя рассматривать как осложнения, препятствующие лечению, хотя они и требуют к себе определенного внимания. К их числу относятся болевые ощущения и парестезии в различных частях тела, диспепсические и дизурические явления, нарушения аккомодации, переходящие эндокринные нарушения, гипо- или гипертермический эффект, инфильтраты в местах введения препаратов и др. Симптоматическое лечение или некоторое снижение дозировок, к чему приходится прибегать значительно реже, быстро ликвидируют все эти явления.

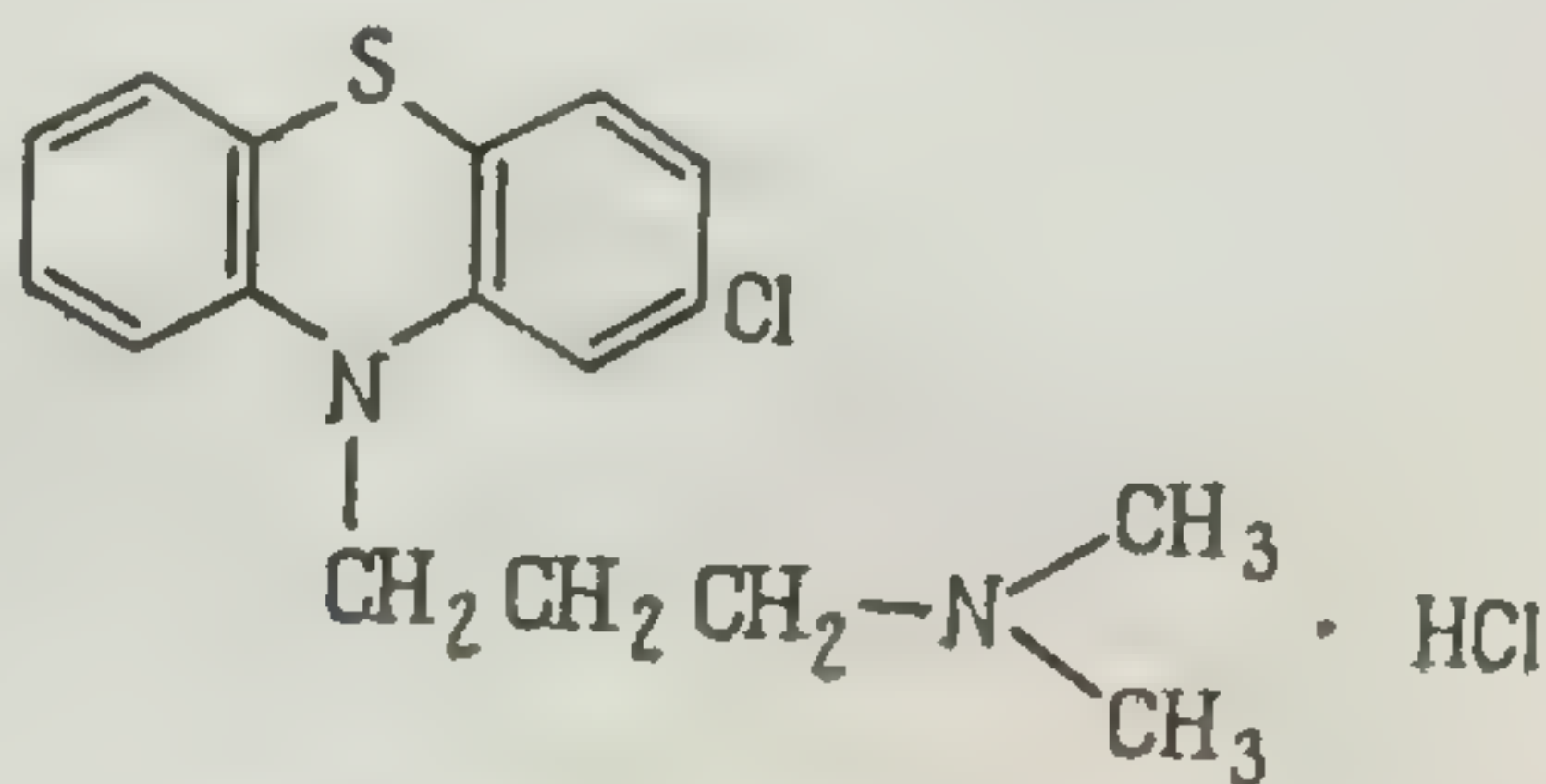
Все прочие противопоказания не являются специфическими для фенотиазинового лечения, они характерны для всех видов активной терапии, не нуждаются в особых комментариях и могут быть лишь перечислены: текущие сердечно-сосудистые заболевания со склонностью к декомпенсации (ревмокардиты, миокардиодистрофии, нарушения сердечной проводимости), активные язвенные процессы желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхоэктатическая болезнь, хронические пневмонии, нефриты, неврозы, почечнокаменная болезнь с частыми обострениями.

Следует еще раз подчеркнуть, что такого рода больным при витальных показаниях (например, тяжелое шизофреническое возбуждение у больного с явлениями сердечно-сосудистой декомпенсации) можно назначать фенотиазиновое лечение, но с обязательным соблюдением всех мер предосторожности. Интересно отметить, что туберкулезные заболевания, сочетающиеся с шизофренией, даже в активной стадии не только не являются противопоказанием к терапии, но и обнаруживают благоприятное влияние фенотиазиновых производных на туберкулезный процесс (А. П. Ешметьева). Не служат противопоказанием также раковые заболевания.

С другой стороны, практически важно помнить о потенцирующем действии фенотиазинов в отношении наркотиков, остерегаясь их назначения больным в состоянии отравления барбитуратами и др., а также при алкогольном опьянении.

а) Производные фенотиазина
с алифатической боковой цепью

Аминазин, хлорпромазин, ларгактил¹, мегафен, пле-
гомазин, торазин, фенактил, гибернал, RP — 4560 и др.
(всего 21 название).



АМИНАЗИН

гидрохлорид 10-(3-диметиламинопропил)-2-хлорфено-
тиазина.

Это белый или кремово-желтый кристаллический по-
рошок, гигроскопический, мелкокристаллический. Хоро-
шо растворяется в спирте, воде и хлороформе.

Фармакологическое действие аминазина склады-
вается из центрального и периферического норадреноли-
тического и адренолитического эффекта (за исключе-
нием вызванного адреналином гипергликемического
состояния) при умеренно выраженном тормозящем
влиянии на периферические и центральные холинореак-
тивные системы и слабым противопистаминном дейст-
вии. По современным представлениям, центральное
действие аминазина связано именно с его блокирую-
щим влиянием на адренореактивные структуры ретику-
лярной формации, благодаря чему устраняется ее
активирующее влияние на кору больших полушарий.
Аминазин угнетает интероцептивные рефлексy, оказы-
вает противовоспалительное и выраженное гипотерми-
ческое действие. Характерно усиление под влиянием
аминазина действия наркотиков, снотворных, анальге-
зирующих, местно анестезирующих и противосудорож-
ных средств. Препарат оказывает выраженное централь-
ное противорвотное действие. Под влиянием аминазина

¹ Здесь и далее выделены наиболее употребительные названия.

снижается систолическое и диастолическое артериальное давление, часто возникает тахикардия.

Кроме того, аминазин активно влияет на обмен веществ, усиливая процессы анаболизма.

Обладая широким спектром действия, аминазин получил широкое распространение в целом ряде медицинских специальностей: в неврологии (уменьшение мышечной гипертонии), в хирургии (как составная часть наркотизирующих смесей, при гипотермии в составе «литических коктейлей», как противошоковое средство и пр.), в терапии (лечение гипертонической болезни, бронхиальной астмы), в дерматологии, акушерстве и др.

Однако особенно широко аминазин применяется в психиатрии. Этот препарат явился первым представителем психотропных средств, используемых для лечения шизофрении. К 1959 г. насчитывалось более миллиона больных, лечившихся аминазином, а к 1963 г., по данным Эйда, их число достигло 50 миллионов. Основным свойством препарата, обусловившим его эффективность при лечении психических заболеваний, является наличие выраженного седативного эффекта, что характерно и для других фенотиазиновых производных. Особенность действия аминазина заключается в первую очередь в способности купировать состояние возбуждения различного генеза. Это свойство аминазина было первым его качеством, привлечшим внимание исследователей и обеспечившим его быстрое распространение в практике. Особенно ценным оказалось то, что в отличие от ранее применявшихся симптоматических седативных средств (наркотические, снотворные вещества), успокаивающий эффект наступал сравнительно быстро, не сопровождался сонливостью, явлениями интоксикации организма и другими осложнениями и отличался стойкостью. Простота методики, отсутствие тяжелых «шоковых» реакций выгодно отличали аминазин и от методов «большой» терапии шизофрении — инсулиновой и электросудорожной.

Дальнейшие исследования показали, что действие аминазина не ограничивается только симптоматическим седативным эффектом. При длительном лечении соответствующими дозами он оказывает более глубокое действие на шизофренический процесс, способствуя возникновению ремиссий в случаях, казавшихся безуспеш-

ными при лечении другими методами. Литература, посвященная аминазину, считается необозримой. Только к 1957 г. уже насчитывалось 6700 работ [Бенет (Bennet)], а к 1963 г. их количество превысило 10 000 (Эйд).

Вопросам методики лечения шизофрении аминазином, показаний к лечению, оценки эффективности терапии посвящена обширная литература, характеризующаяся разнообразием, а подчас и противоречивостью точек зрения. Ниже мы остановимся лишь на важнейших вопросах, имеющих практическое значение.

Методика лечения аминазином подробно описана как зарубежными авторами, так и в отечественной литературе¹.

В подавляющем большинстве работ, в инструкциях и учебных руководствах приводится установившаяся общая схема лечения больных шизофренией аминазином.

Обычно лечение начинают с дачи 25—50 мг аминазина внутрь в первый день, затем, повышая дозировки по 25—50 мг в день, достигают средней суточной дозы, которая равняется в среднем 300—400 мг. В отдельных случаях предлагается пользоваться более высокими дозами (по инструкции Министерства здравоохранения СССР — 500—600 мг в сутки). При необходимости купирования возбуждения лечение рекомендуется начинать с внутримышечного введения препарата (1—8 мл 2,5% раствора аминазина в изотоническом растворе или новокаине), но по мере успокоения больного переходят к даче препарата внутрь из расчета, что доза аминазина при даче внутрь должна быть равна утроенной дозе, вводимой внутримышечно. В первый день лечения при парентеральном введении не рекомендуется вводить больше 50 мг.

На протяжении первых 1—2 недель, когда больной адаптируется к аминазину, следует особенно строго соблюдать правила предосторожности, направленные на предотвращение нежелательных побочных явлений,

¹ См. инструкции по лечению аминазином, подготовленные Институтом психиатрии Министерства здравоохранения РСФСР (Г. К. Тарасов и Л. П. Демидова), кафедрой психиатрии ЦИУ (М. С. Вроно, В. Г. Левит, А. Н. Попова, А. Б. Смулевич, А. С. Тиганов и др.).

в частности коллапсов. Больные после каждого приема аминазина должны на протяжении $1\frac{1}{2}$ —2 часов оставаться в постели. Через полчаса после введения препарата измеряют артериальное давление (снижение давления на 40 мм рт. ст. считается нормальным), подсчитывают пульс (урежение на 10—15 ударов рассматривается как обычная побочная реакция) и измеряют температуру. В отношении к больным, обнаруживающим те или иные признаки соматических расстройств, следует периодически консультироваться со специалистами, не реже одного раза в месяц проводить повторные анализы крови, мочи, протромбинового коэффициента и билирубина крови.

Не считая необходимым подробнее останавливаться на вопросах методики лечения аминазином, тем более что это сделано в недавно вышедшей монографии Т. А. Невзоровой, приведем лишь некоторые высказывания авторов, отличающиеся от общепринятых точек зрения.

Если в работах, отражающих опыт первых лет лечения аминазином, большинство авторов рекомендовало сравнительно невысокий уровень средних дозировок — 300—500 мг в сутки и относительно небольшую длительность лечения — 1—2 месяца [Лабхардт, Флюгель, Бенте (Bente), Вандерер (Wanderer) и Вандервальд (Wanderwald), Деникер, Кохен, Г. К. Тарасов, Е. А. Попов и Т. А. Невзорова, М. Я. Серейский, И. Г. Равкин, В. Е. Галенко и др.], то в последующем обнаруживалась несомненная тенденция к применению значительно более высоких доз, особенно в хронических случаях.

Борель, Камар и Бейли (Borel, Camar, Bailly) пишут, что терапия в дозах, меньших 300 мг в день, является бесполезной тратой времени; оптимальной дозой они считают уровень до 600 мг и предлагают после наступившего улучшения проводить новый курс примерно такой же длительности, как и основной. Револь считает эффективными дозы от 400 до 1000 мг в сутки. Лабхардт предлагает лечить острые состояния дозами до 500 мг на протяжении не менее 6—8 недель, даже в случае исчезновения симптоматики; в отношении хронически протекающих случаев он рекомендует придерживаться правила: чем продолжительнее заболевание, тем большие дозировки и более длительный срок лечения необходимы.

для получения положительного эффекта. Поллак (Pol-lack) получил наилучшие результаты при 800 мг в день.

Многие авторы, основываясь на наличии случаев резистентности к аминазинотерапии, не считая необходимым клинически дифференцировать исследуемых больных, предлагают проводить лечение на еще более высоком уровне дозировок. Так, Гох (Hoch), рекомендуя дозы в 1200 мг в день, ссылается на врачей, применявших до 4000 мг, и прямо указывает, что «прежде чем говорить, что больной не реагирует на лечение, надо повысить дозу до 1200 мг». Денбер и Бирд также применяли дозировки до 1200 мг в день.

С 1959 г. в литературе начали появляться различные методики применения аминазина в высоких дозах. Приведем одну из них. Мендельсон, Пеунман и Шеле (Mendelson, Peunman, Schiele) начинали лечение больных хронической шизофренией с давностью заболевания свыше 10 лет с 400 мг в день, затем, ежедневно увеличивая дозировки на 200 мг, достигали максимальной дозы 3000 мг, поддерживая этот уровень в течение 3 недель, после чего вновь снижали дозировки на 200 мг до уровня поддерживающей терапии (220—800 мг в день). Авторы рекомендуют проводить повышение дозировок до тех пор, пока не наступит заметное улучшение состояния, что имело место у 5 больных, получивших максимальную дозу в 2400 мг. Уровень поддерживающей терапии устанавливается также в зависимости от состояния больных, у 2 человек поддерживающая терапия проводилась на уровне 1200 мг в течение длительного времени. Несмотря на тяжелые побочные явления в процессе лечения (у 6 больных отмечались судорожные припадки в дозах более 2400 мг, признаки общего токсикоза в дозах между 1600 и 3000 мг, тяжелые дерматиты), авторы указывают на значительное улучшение у 155 больных, длящееся более года. Эти, как и ряд других авторов, выдвигают положение о том, что длительное лечение недостаточно высокими дозами не только неэффективно, но препятствует своевременному применению других, могущих дать хороший результат, методов лечения. В связи с этим они предлагают разнообразные методики быстрого наращивания дозировок, а также комбинированного лечения с инсулином и электрошоками.

Олендорф (Ollendorff) предлагает методику быстрого наращивания дозировок аминазина по 300 мг в день до 2100 мг в день и включает в схему лечения 6 электросудорожных припадков (3 в период повышения дозировок и 3 в период снижения их). Несмотря на благоприятные результаты, полученные автором, с его предложением трудно согласиться, учитывая тяжесть приводимых им осложнений, тем более что одной и той же методикой он лечил не только хронических, но и острых больных.

Ксайраль, Фурни и Карие (Csayral, Fourny, Carrie) рекомендуют начинать лечение с инсулиновых ком, затем переходить сразу же к высоким дозам аминазина, после чего лечить понижающимися дозами препарата в сочетании с возрастающими дозами резерпина.

Ашантр, Дюбор и Лаксеруа (Achantre, Dubor, Laxegois) предлагают чередовать инсулиновое и электросудорожное лечение с аминазином. Об этом же пишут Дешайе, Ришардо и Дешосаль (Deshaies, Richardeau, Dechosal). Лабхардт вообще считает, что после 2 недель недостаточно эффективного лечения аминазином следует переходить к лечению инсулином в субкоматозных дозах.

Этого рода тенденцию, господствующую в настоящее время в литературе — добиться положительного результата за счет упорного лечения шизофрении всеми известными методами, — хорошо иллюстрируют Александер и Мур (Alexander, Moor), которые в своей работе прямо пишут, что «положительный эффект зависит от упорства врача». Они рекомендуют следующую схему. Если через 2 недели лечения аминазином не отмечено какого-либо улучшения, а через 6 недель нет значительного улучшения, то данное лечение следует прекратить и перейти к электросудорожной терапии (не менее 20 припадков). Если и эта мера оказалась безуспешной, больному проводят 60 глубоких инсулиновых ком, после чего начинается курс длительного лечения высокими дозами аминазина или резерпина. Если и это лечение окажется безрезультатным, авторы рекомендуют обратиться к лейкотомии.

Накопленный на протяжении последних лет опыт лечения аминазином показывает, что суждение об эффективности препарата (как, впрочем, и всех других психотропных средств) не может выноситься вообще применительно к шизофрении и даже к отдельным фор-

мам, а должно исходить из особенностей клинического действия препарата применительно к определенным особенностям состояний с учетом методики терапии.

Главная особенность действия аминазина заключается в его преимущественном влиянии на состояния возбуждения и аффективные нарушения. Именно его седативный эффект, способность сравнительно быстро уменьшать состояния возбуждения, ликвидировать эмоциональную напряженность, тревогу, страх отличают его от других нейролептических средств и, в частности, пиперазиновых производных фенотиазинового ряда. Характерно для аминазина то, что он сравнительно быстро вызывает заторможенность, сочетающуюся «с аффективной блокадой» в виде возникающей в ходе терапии потеря яркости эмоциональных проявлений, сменяющейся в дальнейшем однообразием и монотонностью аффекта с чертами апатичности и депрессивным оттенком настроения.

Лечащим врачам хорошо известен облик таких больных, длительное время получающих аминазин. Они заторможены, замкнуты, вялы, пассивны, безынициативны. Их мимика бедна, моторика замедлена и однообразна. В зависимости от уровня применяемых дозировок и индивидуального реагирования больных степень выраженности этих сопутствующих аминазинотерапии явлений бывает различной. Наибольшей выраженности они достигают при развитии паркинсонизма. Однако каждый больной, сколько-нибудь длительное время получающий аминазин, обнаруживает в той или иной мере отмеченные особенности.

Следует подчеркнуть существенный, как нам кажется, клинический факт: независимо от характера предшествующего терапии состояния больных аминазин приносит в клиническую структуру состояния свойства, делая больных в конечном итоге весьма похожими друг на друга.

Все это позволяет считать, что своеобразное нивелирующее влияние аминазина на психику и вызываемые им побочные психические явления, о чем уже упоминалось в общей характеристике нейролептических средств, — наиболее типичны в действии рассматриваемого препарата и отличают его от всех других нейролептиков.

При таком подходе возникает возможность лучше понять терапевтический диапазон действия аминазина и

подойти к вопросу о клинических показаниях к его применению.

Известно, что аминазин — прекрасное средство купирования психомоторного возбуждения. Несмотря на применение гораздо более мощных нейролептических препаратов, аминазин в этом плане не утратил своего значения. Согласно нашему опыту, по своим седативным свойствам, именно благодаря наиболее отчетливо выраженному по сравнению с другими нейролептиками тормозному компоненту своего действия, купирующий шизофреническое возбуждение эффект аминазина оказался весьма высоким, уступая лишь левомепромазину.

Наиболее общим показанием к применению аминазинотерапии следует считать такие состояния в рамках шизофрении, которые протекают с наличием возбуждения, яркими аффективными расстройствами в виде страха, тревоги, растерянности. Чем отчетливее выражены эти нарушения, тем полнее выявляется эффект аминазинотерапии. Наиболее ярко проявляется эта закономерность при лечении аминазином острых шизофренических состояний в рамках параноидной и периодической шизофрении, а также всякого рода обострений в рамках других форм.

В противоположность этому, терапевтическое действие аминазина оказывается значительно менее отчетливым при состояниях, характеризующихся малой выраженностью возбуждения, аффективных расстройств и продуктивной симптоматики, как это бывает в случаях простой и вялотекущей шизофрении, при кататоническом ступоре и др. Многомесячное применение аминазина в таких случаях часто приводит к возникновению тяжелых состояний, характеризующихся монотонностью, однообразием, заторможенностью.

В качестве одного из объяснений такого рода влияния аминазина можно предположить, что препарат, быстро ликвидируя острые проявления заболевания (аффективные расстройства, возбуждение и пр.), каким-то образом меняет реактивность организма. Об этом свидетельствует множество разнообразных признаков, достаточно широко и подробно описанных в литературе (П. Ф. Малкин, И. Г. Равкин, Л. И. Ландо, В. В. Квирикадзе и др.). Сюда относятся и своеобразные вегетативные, соматические явления, изменения обмена, свиде-

тельствующие о снижении реактивности, особенно в процессе длительного лечения. Широкие перспективы в понимании сложных механизмов этого явления открывает сравнительное изучение иммунологической реактивности, проводимое на протяжении ряда лет О. К. Кербиковым с сотрудниками (Н. М. Жариков, Ю. А. Ильинский и др.). Вместе с тем при лечении аминазином об изменении реактивности в сторону ее понижения можно судить не только по изменению сомато-вегетативных и иммунологических данных, но и по своеобразному тормозящему воздействию на психопатологические проявления, о чем уже упоминалось.

Если попытаться продолжить эту мысль, то описанная выше динамика процессов улучшения в ходе аминазинотерапии может быть понята как проявление аналогичной тормозной природы действия препарата. Оказывая таким образом благоприятный терапевтический эффект в смысле уменьшения остроты состояния, аминазин в то же самое время способствует в отдельных случаях переходу заболевания к вялому или затяжному течению. Ведь общеизвестно, что острая симптоматика в общем обладает значительно лучшим прогнозом, чем состояния с неяркими аффективными нарушениями, однообразием, вялостью, монотонностью — именно с теми признаками, которые характеризуют побочный эффект действия аминазина.

После этой общей характеристики действия аминазина, отличающей его от представителей других групп класса нейролептических средств и более подробно описанной нами ранее, кратко укажем некоторые особенности его действия и применения при разных формах шизофрении.

Параноидная форма шизофрении, по мнению подавляющего большинства исследователей, относится к числу наиболее успешно поддающихся лечению аминазином.

Так, Лабгардт считает, что при параноидной шизофрении лечение аминазином в противоположность другим, ранее применявшимся методам ведет к решающему успеху, так как, по его мнению, препарат особенно глубоко и интимно воздействует на механизм бредовых состояний. В работе этого автора, являющейся одним из наиболее полных клинических исследований, посвящен-

ных эффективности аминазинотерапии, приводятся данные об особо благоприятном действии аминазина на острые параноидные состояния. Аналогичную точку зрения можно встретить у подавляющего большинства авторов, занимавшихся изучением эффективности аминазинотерапии [Кинросс-Райт, Кохен, Бурдман, Ломас и Марков (Boordman, Lomas, Markowe) и др.].

Вместе с тем Гайраль (Gayral) пишет, что высокого качества ремиссия при лечении аминазином возможна только при острых бредовых психозах, и то в этих случаях чаще возникает улучшение без полной критики. Янцарик (Janzarik) указывает, что аминазинотерапия оказалась эффективной в случаях острых параноидных психозов с сохранностью личности, т. е. в свежих случаях, а вообще аминазин лишь стимулирует ремиссию, оказываясь не в состоянии (как и инсулин, и электросудорожная терапия) «повлиять на течение шизофрении по собственным законам».

Зигвальд и Бутье в 1953 г. первыми указали на успешные результаты лечения аминазином больных хроническим галлюцинаторным психозом и интерпретативным бредом. Однако уже в следующей работе Зигвальд и Хене (Henne) писали о нестойкости достигнутого улучшения, считая, что бредовые больные не столько излечиваются, сколько «лишаются бредовой почвы». А в 1956 г. Зигвальд уже писал, что из 14 лечившихся больных только у одного исчез бред и не появился после отмены лечения.

В то же время Деникер, обобщая свой терапевтический опыт, указывает на наибольшую эффективность аминазина при хронических галлюцинаторных психозах с интерпретативным бредом, однако он пишет, что нейролептическое лечение лишь останавливает бредовую активность, но не излечивает больного полностью.

Лабукарье и Барре указывают на редкость случаев полной ликвидации систематизированного бреда с восстановлением критики и обращают внимание на необходимость длительного лечения. В другой работе они пишут, что эффективность терапии при систематизированном бреде зависит скорее от давности заболевания, чем от содержания бреда и роли галлюцинаций и эмоциональных расстройств в его генезе. К излечимым бредовым состояниям эти авторы относят бред, связанный с

деградированным ониризмом, но без абсурдности и паранойяльный бред со структурой реальности.

В одной из последующих работ эти же авторы писали, что при лечении систематизированных бредовых психозов действие аминазина и других нейролептиков оказывается не только симптоматическим, но и влияет на сам болезненный процесс и в первую очередь на процессуальную симптоматику.

Гайраль считает, что терапия аминазином лишь останавливает болезнь, но не приводит к выздоровлению. При хроническом интерпретативном бреде, несмотря на длительное лечение, критического отношения не возникает, что характерно также и для хронических галлюцинаторных психозов. При сензитивной паранойе, близкой к аффективным психозам, получаются лучшие результаты. Формы, протекающие с ипохондрическим бредом, парафренные бредовые состояния оказываются резистентными к терапии.

Янцарик, дифференцируя бредовые состояния по клинической картине, указывает, что аминазинотерапия при хронических систематизированных бредовых психозах не оказывает глубокого воздействия и основная бредовая структура ни в одном случае не изменилась. Он также обращает внимание на необходимость длительной терапии в этих случаях.

По свидетельству такого авторитетного исследователя, каким является Делей, различия в оценке эффективности нейролептических средств зависят прежде всего от того, что разные авторы по-разному определяют границы шизофрении. По мнению авторов, работающих под его руководством, аминазинотерапия особенно эффективна при параноидной шизофрении: треть больных обычно выписываются, а у половины наблюдается выраженное внутрибольничное улучшение. При этом качество ремиссий при параноидной форме оказывается более высоким. В противоположность данным Лабхардта, авторы считают, что при нейролептическом лечении параноидных форм длительность заболевания имеет наименьшее значение по сравнению с другими формами шизофрении.

Польские авторы Биликевич, Сулестровски и Вдовяк (Bilikewicz, Sulestrowsky, Wdowiak) указывают на лучший прогноз при парафренной форме с известной со-

хранностью критики; в тех случаях, когда критика отсутствует, чаще имеют место рецидивы. По их мнению, длительность психоза также не имеет существенного значения для прогноза; выделяя параною и парафрению из шизофрении, они тем не менее указывают на благоприятные результаты терапии при параноидной форме шизофрении и при параноидном синдроме соматогенного и интоксикационного происхождения.

Что касается методики терапии при бредовых психозах, то общим в мнении авторов является прямая зависимость эффекта терапии от длительности течения и количества принимаемого препарата (Делей, Деникер, Броусоль, Револь, Пильпон, Винкельман, Поллак, Голдман, Лабхардт и др.).

Если в работах этих и ряда других авторов делаются попытки оценки эффективности терапии в зависимости от особенностей клинической картины параноидной шизофрении, то в большинстве исследований бредовые психозы рассматриваются недифференцированно. Так, отражая эту тенденцию французских психиатров, Банж и Лаксеруа (Bange, Lakserois), анализируя результаты терапии у больных с хроническими бредовыми психозами, объединяют в одну группу больных с сенильным бредом, галлюцинаторными психозами у дебилов.

Среди советских авторов, изучавших аминазинотерапию, Е. А. Складенко отметила неэффективность лечения у больных с систематизированным бредом и синдромом Кандинского. На это уже указывали М. Я. Серейский, Э. С. Толмасская, Р. Г. Голодец, Н. Ф. Самтер. Более четкую дифференциацию параноидных состояний в связи с лечением аминазином провела Л. М. Елгазина, которая рассматривала отдельно результаты терапии у больных с преобладанием галлюцинаций и несистематизированного бреда и у больных с систематизированным бредом. Она обнаружила, что систематизированный бред хуже поддается лечению аминазином. Автор отмечает значительно большую эффективность аминазина по сравнению с инсулином. Р. А. Алексанянц, изучая влияние аминазина и инсулина на шизофрению с затяжным течением, отметила, что оба вида терапии были успешны при параноидной форме, протекающей с бредом, носящим образный, чувственный характер, с яркими галлюцинациями и явлениями психического автоматизма. При

систематизированном паранойяльном бреде оба средства оказались безуспешными, а при систематизированном бреде, сочетающемся с бредом физического воздействия и другими явлениями синдрома Кандинского, аминазинотерапия приводила к положительному результату, тогда как инсулинотерапия была безуспешна.

А. А. Грацианский описал случаи резистентности к аминазинотерапии при параноидной шизофрении, относя их к вторичной или присоединяющейся кататонии. О малой эффективности аминазинотерапии при паранойяльной форме говорит также Т. А. Невзорова.

М. В. Ступоченко дифференцирует эффективность аминазинотерапии при параноидной форме шизофрении в соответствии с классификацией А. В. Снежневского и указывает, что наихудший результат получен в случаях со «вторичной кататонией», тогда как у больных с паранойальным синдромом результаты лечения были значительно более высокими.

Придерживаясь той же классификации, В. Г. Левит проанализировал особенности ремиссий и показал, что длительная поддерживающая терапия оказывается наиболее эффективной при параноидной форме.

По нашим наблюдениям, эффективность аминазина при лечении острых параноидных состояний, возникающих как в начале заболевания, так и во время обострений уже текущего процесса (смена этапов по А. В. Снежневскому), оказывается наибольшей.

Лучший эффект обычно наблюдается у тех больных с острыми параноидными состояниями, развивающимися в начале заболевания, у которых в клинической картине психоза преобладают несистематизированные бредовые идеи отношения, преследования, воздействия, когда на первый план выступает бред отношения с идеями значимости и бредовым толкованием происходящего. в структуре которого существенную роль играют интерпретативные механизмы бредообразования. Характерна также изменчивость содержания бредовых идей, их тесная связь со слуховыми галлюцинациями и симптомами психического автоматизма. Аффективные нарушения, как правило, отчетливо выражены и приобретают в клинической картине доминирующее значение, определяя состояние больных. Преобладают тревога, страх, растерянность. Почти всегда отчетливо выражено возбужде-

ние. В ряде случаев клиническая картина напоминает острые параноиды, описанные С. Г. Жислиным.

Наиболее типичная динамика этих состояний в процессе лечения аминазином такова. Обычно уже в первые дни, реже недели, терапия приводит к успокоению больных, уменьшению интенсивности галлюцинаторно-бредовых явлений. Прежде всего уменьшаются, а затем исчезают аффективные нарушения; бредовые переживания как бы теряют аффективный заряд, а затем бледнеют, становятся неактуальными. На протяжении первых недель терапии при средних дозах 300—400 мг в день поведение больных становится упорядоченным, они активно не высказывают бреда, при расспросах на эту тему отвечают уклончиво. Затем обычно обнаруживается двойственное критическое отношение к бреду («может быть мне казалось») и к факту психического заболевания («может быть это была и болезнь»). Далее возникает критика и к содержанию бреда, и к болезни — наступает ремиссия.

Важной особенностью возникшего в результате лечения улучшения в состоянии является прямая зависимость его стойкости от продолжающегося приема аминазина, что удается наблюдать у многих больных.

В отличие от результатов лечения острых параноидных состояний инсулином, когда возникновение ремиссии совпадало во времени с окончанием терапии, при лечении этих же состояний аминазином ремиссия оставалась стойкой при условии продолжающегося лечения. Попытки снижения дозировок в большинстве случаев приводили к ухудшению состояния, нередко с восстановлением «динамического равновесия» между психозом и ремиссией, которое можно охарактеризовать, перефразировав известное замечание Мауца (Mauz): «психоза уже нет, а ремиссии еще нет». Данное своеобразие, описанное нами ранее и названное «псевдоремиссией», рассценивалось как явление, вообще характерное для ремиссий при аминазинотерапии.

Из сказанного вытекают особенности терапевтической тактики в отношении этой категории больных, требующих осторожности в снижении дозировок и переводе на поддерживающую терапию. Можно с уверенностью сказать, что улучшение состояния больных еще не является свидетельством наступившей ремиссии и оказы-

вается недостаточным аргументом для перехода к поддерживающим дозам, а тем более к прекращению терапии. Поэтому в случаях острых параноидных состояний целесообразно проводить закрепляющее лечение в тех же дозах, на которых было достигнуто улучшение, не менее 2—3 недель. Лишь после этого может быть сделана попытка постепенного снижения доз под тщательным контролем за состоянием больного. Таким путем удастся установить адекватную, индивидуальную для каждого больного минимальную дозу аминазина (по нашим данным, она колебалась от 250 до 25 мг в день), которая препятствует возобновлению психотических явлений. Если по истечении этого контрольного срока состояние больного оставалось стабильным, данная дозировка считалась достаточной для выписки больного и перехода к поддерживающей терапии.

Наряду с описанными выше состояниями, при которых благоприятный эффект аминазинотерапии был наиболее отчетливо выражен и динамика состояния больных на всем протяжении лечения отличалась явной регрессивностью, очень часто приходится наблюдать больных, у которых после быстрой ликвидации острых явлений в виде возбуждения, аффективных расстройств и пр. полного улучшения состояния не наблюдалось. Галлюцинационно-бредовые явления, потеряв свою актуальность, тем не менее полностью не исчезали. Хотя больные активно не высказывали бреда, они оставались замкнутыми, медлительными, аутичными, держались в стороне от окружающих, уклончиво отвечали на вопросы, касающиеся их состояния и содержания бредовых переживаний. В отдельных случаях удавалось установить наличие полукритического отношения как к факту заболевания, так и к содержанию психопатологических переживаний.

В тех случаях, когда лечение аминазином проводится на более поздних этапах непрерывно текущего параноидного процесса, результаты терапии оказываются хуже. Состояние этих больных определяется бредом преследования, отношения и воздействия, отличающегося различной степенью систематизации. Аффективные нарушения характеризуются не столько растерянностью и страхом, сколько злобностью, напряженностью, агрессивностью. Характерной чертой является

также недоступность больных, нередко сочетающаяся с диссимуляцией своего состояния

Все эти явления обычно сочетаются с шизофреническими изменениями личности в виде эмоционального снижения, вялости, парадоксальности, зависящих в конечном итоге от длительности заболевания и степени злокачественности процесса. В одних случаях преобладает более вялое течение, растягивающееся на многие годы, в других — имеет место более отчетливо выраженная прогрессивность.

Терапевтическое действие аминазина у этих больных выражается прежде всего в том, что в случаях, протекающих с бредовым возбуждением, лечение способствует уменьшению психомоторного возбуждения, напряженности, злобности. Для этого, однако, требуются более высокие дозы и значительно больший срок терапии, чем это имеет место при лечении острых параноидных состояний, при которых терапевтический эффект часто обнаруживается в первые дни. Другое отличие состоит в том, что если при лечении острых параноидных состояний действие аминазина проявляется в последовательном, более или менее одновременном уменьшении аффективных и галлюцинаторно-бредовых явлений, то в рассматриваемых случаях чаще отмечается диссоциация в изменениях клинической картины.

По существу в подавляющем большинстве случаев влияние аминазина сводится к уже отмеченному нами выше преимущественному воздействию на аффективные и двигательные нарушения; галлюцинаторно-бредовая же симптоматика меняется значительно меньше и позже.

В ходе терапии, обычно на протяжении первого месяца, особенно при внутримышечном введении препарата в дозах 300—400 мг в день, медленно наступает уменьшение напряженности, агрессивности. Возбуждение, хотя и держится, но теряет свою аффективную заряженность, становится все более монотонным и однообразным. Больные на протяжении длительного времени остаются замкнутыми, малодоступными, вялыми, безынициативными, подозрительными, злобными. В то же время они продолжают высказывать бредовые идеи, но делают это значительно более равнодушно, без прежней аффективной заряженности. Происходит как бы «повисание бреда в воздухе» (Зигвальд).

Дальнейшая динамика состояния в процессе длительной аминазинотерапии определялась разными степенями дезактуализации бреда, которая в значительной мере зависела от методики лечения. Можно считать, что именно в отношении этих больных имеют наибольшее значение данные многочисленных авторов о зависимости эффекта терапии от количества принятого препарата; чем больше давность заболевания, чем «хроничнее» процесс, тем большими должны быть дозы и продолжительность терапии. Именно у тех больных, которым проводилось多月месячное лечение в дозах не менее 500 мг, удавалось достигнуть значительных степеней дезактуализации бреда. При этом повышение дозировок аминазина в начале терапии оказывает значительно более благоприятное влияние, чем после длительного применения препарата. Создается впечатление, что аминазин как-то меняет реактивность организма таким образом, что наступает явление, сходное с привыканием, о чем уже упоминалось. В тех случаях параноидной шизофрении, когда дозировки с самого начала лечения наращивались до 500—600 мг и более в день, общий результат оказывался лучшим по сравнению со случаями, в которых терапия проводилась дозами в 250—300 мг, а повышение дозировок проводилось спустя ряд месяцев с момента начала лечения. Кроме того, даже в тех случаях, когда повышение дозировок проводилось на поздних этапах терапии, лучший эффект достигался при более резком наращивании доз (по 50—100 мг в день внутримышечно), чем при постепенном их повышении по 25 мг per os ежедневно или через день. На это, в частности, обращали внимание Олендорф, Кинросс-Райт, Т. А. Невзорова и др.

В этой связи можно предполагать, что при лечении прогредиентнопротекающих случаев шизофрении распространенная методика медленного повышения дозировок в начале терапии строго по 25 мг в день до уровня в 300 мг или того меньше нуждается в пересмотре, особенно в случаях, когда наступившее успокоение больного ошибочно трактуется как наступление стойкого улучшения. Именно такие больные, длительное время получающие недостаточные дозы, оказывались резистентными к последующему повышению дозировок, что приводило к снижению эффективности аминазинотерапии.

Поэтому при проведении аминазинотерапии больным с неблагоприятно текущей параноидной шизофренией должно быть рекомендовано быстрое повышение дозировок до уровня не меньше 400—500 мг в день со своевременным превышением этого уровня в случаях продолжающейся прогрессивности.

Как уже отмечалось, применение новых производных фенотиазинового ряда способствовало более успешному лечению больных параноидной формой шизофрении. Их бо́льшая, чем у аминазина, терапевтическая активность явилась именно тем свойством, которое обеспечило их преимущество при лечении неблагоприятно протекающих затяжных параноидных состояний, о чем будет сказано в соответствующих разделах.

Здесь же необходимо указать на соотношение аминазинотерапии с лечением инсулином. Наш опыт позволяет утверждать, что при лечении неблагоприятно протекающей параноидной шизофрении продолжительность и глубина терапевтического эффекта, достигаемого посредством аминазина, значительно уступают эффекту от инсулинотерапии. Об этом говорит тот бесспорный факт, что в большинстве случаев, в которых лечение аминазином оказывалось малоэффективным, проведение полного курса инсулинотерапии (не менее 30 ком) способствовало, как правило, улучшению состояния.

В отличие от аминазина, который, быстро воздействуя на продуктивную симптоматику, нередко создает как бы состояние «динамического» равновесия между психозом и наступившим улучшением, лечение инсулином способствует значительно более глубокому влиянию на течение. Если аминазин, быстро ликвидируя острые проявления, способствует уменьшению продуктивной симптоматики, то инсулин, производя порой менее выраженный непосредственный эффект, в то же время значительно чаще и глубже влияет на течение.

Заслуживает также внимания вопрос об отношении обоих видов терапии при последовательном их применении. Как показывают полученные данные, эффективность инсулинотерапии при прочих равных условиях оказывалась ниже, если она проводилась после длительного курса лечения аминазином. И наоборот, инсулинотерапия, проведенная до аминазинотерапии или после ее краткого курса (1—2 недели), приводила к значи-

тельно лучшим результатам. Эти данные совпадают с выводами В. М. Банщикова, Р. Г. Голодец, С. Г. Жислина, И. Г. Равкина, Т. А. Невзоровой, А. П. Александровой, Е. Ю. Иванцовой, А. М. Кулаковой, Г. Э. Рихтера, А. С. Тиганова и др. Причины такой закономерности установить пока трудно. Можно думать, что и здесь длительное лечение аминазином способствует какому-то изменению реактивности больных в сторону ее понижения или создает своеобразные условия в центральной нервной системе, связанные с блокадой определенных структур, препятствующих, по-видимому, более глубокому воздействию гипогликемических ком.

На основании данных, полученных при изучении влияния терапии на течение параноидной шизофрении, можно привести следующие рекомендации к методике их лечения.

Поскольку эффективность аминазина наибольшая при острых параноидных состояниях, а решать вопрос о том, что имеет место в данный момент: острое параноидное состояние, протекающее приступообразно, или начало прогрессивной формы, — часто бывает трудно (тем более что четкой границы между ними нет и острым параноидным состоянием часто дебютирует *dementia paranoïdes*), целесообразнее с первых же дней приступать к лечению аминазином или другими нейролептиками. При этом основная терапевтическая задача заключается в купировании возбуждения, что необходимо как для самого больного, так и в интересах облегчения ухода, надзора и проведения дальнейшего лечения.

Если на протяжении 1—2 месяцев лечения аминазином в дозах не менее 300—400 мг в день, несмотря на наступившее успокоение, обратного развития бреда не обнаруживается, целесообразно назначение более сильных фенотиазинов или галоперидола либо проведение полного курса коматозной инсулинотерапии (не менее 30 ком). Наиболее показана инсулинотерапия, по нашим наблюдениям, в случаях параноидной шизофрении, когда преобладает вялое течение заболевания, а в клинической картине психоза отмечается сочетание сравнительно однообразной, неяркой психопатологической симптоматики с шизофреническими изменениями личности. После окончания инсулинотерапии в зависимости от достигнутого результата и степени злокачественности

процесса решается вопрос о новом проведении курса течения нейролептиками или о выписке больного на поддерживающие дозы.

Как уже указывалось, непосредственный эффект инсулинотерапии может оказаться недостаточным, что требует последующего проведения лечения аминазином. Для этого сразу же после окончания инсулинотерапии следует перейти к курсовому лечению аминазином, применяя достаточные дозы препарата (в среднем до 600—800 мг в день). На этом уровне терапия должна проводиться примерно 2—3 месяца. Уровень дозировок и продолжительность терапии, естественно, определяются динамикой состояния больного. Важно еще раз подчеркнуть положение о том, что чем неблагоприятнее течение заболевания, тем больший срок и большие дозировки препарата требуются для получения терапевтического эффекта. Нередко улучшение в состоянии начинается лишь после многомесячного интенсивного лечения. Поэтому при установлении оптимальной дозы более оправдана тенденция к некоторому превышению дозировок, несмотря на развитие побочных явлений, особенно в тех случаях, когда, несмотря на высокие дозы, имеются признаки дальнейшего движения процесса. Важно стремиться сохранить достигнутый уровень дозировок в течение необходимого времени, так как перерывы в лечении, снижение дозировок без достаточного на то основания в значительной мере ухудшают достигнутые результаты, мешают дальнейшему улучшению состояния.

Поэтому при возникновении таких явлений, как, например, паркинсонизм, необходимо прежде всего применить весь арсенал антипаркинсонического лечения (витамины, препараты атропина, депаркин, парсидол, артан и др.) и лишь в случае нарастания скованности, заторможенности, затрудненности речи, акатизии и пр. несколько снизить уровень дозировок, продолжая интенсивное антипаркинсоническое лечение. Сказанное относится и к осложнениям, из которых исключение составляют явления агранулоцитоза, нарушения функции печени, нарастание протромбинового коэффициента, сердечная декомпенсация и др.

Все сказанное должно учитываться и при установлении срока начала снижения дозировок и перехода к

поддерживающей терапии. Понятно, что продолжительность лечения должна быть строго индивидуализирована и наступившее клиническое улучшение ни в коем случае не должно само по себе служить основанием к снижению дозировок препарата. В этих случаях в большей степени, чем это имеет место при лечении острых параноидных состояний, необходимо закрепляющее лечение в тех же высоких дозах сроком не менее месяца с момента наступившего улучшения. Только при условии отсутствия каких бы то ни было признаков движения процесса можно постепенно переходить к снижению дозировок с обязательным повседневным контролем за состоянием больных с тем, чтобы немедленно повысить дозировку при малейшем ухудшении состояния. Как на принципиальное положение здесь можно указать, что лечение неблагоприятных прогрессивных параноидных состояний часто требует многолетнего лечения при условии достаточно высоких доз. Только благодаря этому удается сохранить правильное поведение у больных со злокачественным течением заболевания. Поэтому снижать дозировку нужно с очень большой осторожностью, когда есть уверенность в стойкости полученного результата. Это имеет особое значение, если учесть приведенные выше данные о том, что при срыве полученного улучшения последующая терапия дает худший результат.

В заключение необходимо коротко остановиться на особенностях поддерживающей терапии аминазином параноидной формы шизофрении, о чем частично уже упоминалось. В качестве общего положения здесь необходимо подчеркнуть, что, пожалуй, одно из главных преимуществ терапии как аминазином, так и другими нейрорептическими средствами состоит в возможности длительного воздействия на патологический процесс, что достигается посредством поддерживающей терапии. И именно при параноидной форме шизофрении, особенно после перехода к непрерывному течению, правильное и систематическое поддерживающее лечение аминазином, как ни при одной другой форме (о чем будет сказано ниже), является решающим условием терапевтического успеха. Возможно, это объясняется тем, что именно для параноидной формы наиболее типична сохранность во время ремиссий продуктивной психопатологии.

тологической симптоматики, а именно бреда и галлюцинаций, требующих постоянного нейрорептического воздействия с целью предотвращения их актуализации.

Поэтому поддерживающее лечение аминазином больных параноидной формой шизофрении, как на это указывают многие советские авторы (Г. А. Ротштейн, В. Г. Левит, А. Б. Смулевич и др.), должно являться неотъемлемой составной частью терапии, представляя собой один из этапов стационарного лечения. Здесь особенно важно динамическое наблюдение за больным, отказ от шаблонного назначения одних и тех же дозировок, как это нередко бывает в практике, подбор в зависимости от колебаний в состоянии больных таких оптимальных доз, которые обеспечивали бы возможность предотвращения прогрессирования заболевания.

Как показывает длительное наблюдение за больными параноидной формой, лечимыми аминазином, в тех случаях, когда в условиях диспансера своевременно выявляются ранние признаки ухудшения состояния, свидетельствующие о движении процесса, и начинается быстрое наращивание дозировок препарата, удается предотвратить не только дальнейшее прогрессирование заболевания, но и избежать стационаризации больного. Часто в таких случаях удается ликвидировать обострение в течение одной или нескольких недель амбулаторного лечения с учетом методических рекомендаций, приведенных в разделе об острых параноидных состояниях и описанных в ряде работ советских авторов (Г. А. Ротштейн и соавторы, Т. А. Невзорова, И. Г. Равкин и Н. Ф. Самтер, Е. Д. Красик, Г. К. Тарасов, Ф. О. Каневская и М. Я. Цуцульковская и др.).

Вместе с тем клинические особенности ремиссий этой категории больных требуют наряду с правильной в методическом отношении поддерживающей аминазинотерапией проведения ряда дополнительных мероприятий.

В поведении больных, как правило, имеются странности, которые обычно вытекают из характера остаточного бреда. Выражаются они обычно в отказе от общения с определенными лицами, во всякого рода защитных действиях для спасения от мнимых преследователей и т. д.

При этом варианте ремиссий, описанных нами ранее при изучении ремиссий параноидной формы после лечения инсулином как ремиссии с остаточной бредовой симптоматикой (параноидный тип по В. М. Морозову и Г. К. Тарасову), особое значение приобретает проведение соответствующих профилактических мероприятий, являющихся неотъемлемой составной частью поддерживающей терапии. Можно утверждать, что именно в тех случаях, когда во время ремиссии наряду с поддерживающей терапией устанавливался хороший контакт с врачом диспансера и проводилась систематическая психотерапия и адекватное трудоустройство, больные значительно дольше удерживались в жизни.

Психотерапия у этих больных должна строиться прежде всего исходя из характера и интенсивности остаточных галлюцинаторно-бредовых явлений и ставить своей целью поддержание у больных уверенности в своих силах, убежденности в нереальности и болезненном характере оставшихся патологических переживаний. Кроме того, необходимо проводить «косвенную психотерапию», что заключается в создании вокруг больного здоровой психотерапевтической обстановки как дома, так и на работе. С этой целью родственникам, соседям, сослуживцам необходимо разъяснять особенности состояния больного, причины его странных поступков, нелепых действий, давать конкретные рекомендации, как правильно строить взаимоотношения с больным.

Катамнестическое исследование больных после их выписки из стационара показало, что в ряде случаев имеет место неправильное отношение к больным, получающим поддерживающую терапию в дозах, больших чем стандартные, 25—50 мг аминазина в день. Нередко бывает, что больные, принимающие 200—300 мг и более аминазина в день, освобождаются от трудовой деятельности и по сути дела находятся на положении больных, сохраняющих стационарный режим в домашних условиях на протяжении месяцев, а иногда и лет.

Более глубокое ознакомление с психическим состоянием этой категории параноидных больных показало, что такое отношение оправдано лишь в части случаев, примерно у $\frac{1}{3}$ всех выписанных больных. Это были главным образом больные с наиболее низким качеством ре-

миссий, у которых сохранялась известная острота состояния, галлюцинаторно-бредовые явления оставались в значительной степени актуальными, состояние отличалось неустойчивостью.

В отношении остальных больных лишение их трудовой деятельности, несомненно, оказывалось неблагоприятным фактором. Адекватное трудоустройство, основывающееся на учете характера и интенсивности остаточной психотической симптоматики и дозировок поддерживающей терапии, как правило, способствовало дальнейшему улучшению состояния. Даже при наличии второй группы инвалидности организация надомной работы или работы в индивидуально созданных условиях часто оказывалась начальной мерой, первой степенью в деле дальнейшего усложнения труда, несмотря на довольно высокие дозировки поддерживающей терапии. Под нашим наблюдением находится группа больных параноидной формой, длительное время находящихся на поддерживающей терапии в дозах до 400—500 мг аминазина, успешно справляющихся с работой и учебой. В этих случаях трудовая деятельность в значительной степени способствует предотвращению вялости, заторможенности, безынициативности, столь характерных при длительном интенсивном лечении аминазином. С другой стороны, установление и поддержание новых социальных связей, более тесное соприкосновение с реальностью в значительной мере усиливает действенность нейролептического лечения, направленного на дезактуализацию бреда.

Как показывает опыт, никаких существенных осложнений, несмотря на высокие иногда дозы аминазина, не наблюдалось. Учитывая частые жалобы таких больных на повышенную сонливость, заторможенность, мешающие работе, решено было так распределять дневную дозу аминазина, чтобы максимум препарата приходился на вечерние часы (например, 50 мг утром, 100 мг в обед и 150 мг на ночь). Кстати говоря, в настоящее время имеются наблюдения, согласно которым эффект поддерживающей терапии зависит от суммарной дневной дозы и не связан с распределением этой дозировки на протяжении дня. Так, рекомендуется с целью улучшения условий трудовой деятельности вводить всю дозу аминазина однократно, например перед сном.

Литературные данные относительно особенностей влияния аминазинотерапии на кататоническую форму шизофрении отличаются большим разнообразием.

Бруссоль на основании исследования 4000 больных говорит о выраженном терапевтическом эффекте у больных кататонией и указывает на «воскресение тяжелых кататоников» при лечении их аминазином на протяжении нескольких месяцев в дозах 600 мг, однако он пишет о непостоянстве полученных результатов.

Деникер считает результаты лечения спорными, а эффект аминазина при кататонии симптоматическим. Лучший результат отмечен при острых кататонических состояниях, худший — при затяжных. Результат лечения при периодически протекающей шизофрении отличается непостоянством. В то же время Лабхардт, Поллак пишут о хорошей эффективности нейролептической терапии при кататонической шизофрении. Последний, в частности, указывает на обратное развитие агрессивности, манерности и стереотипий. Гох считает, что наиболее эффективна терапия для гиперергических форм кататонии. Галушко (Galuszko), Грабовска (Grabowska), Грикаловска (Grycalowska) пишут о благоприятных результатах лечения при кататано-параноидной шизофрении, в то время как эффективность терапии при кататонии оказалась минимальной, особенно при гипокинетических формах и при наличии гебефренной симптоматики.

Делей, Деникер и Роперт отмечают благоприятные результаты лечения нейролептиками лишь в начальных стадиях кататонии, тогда как в хронических случаях имеет место симптоматическое действие на агрессивность и импульсивность. Мейер наблюдал положительный эффект только при лечении кататонических состояний, протекающих с возбуждением и спутанностью. О низкой эффективности нейролептического лечения кататонических состояний писали Ривас (Rivas), Шнейдер (Schneider) и др.

М. В. Ступоченко считает, что результаты лечения кататонической формы (люцидная кататония) оказались худшими по сравнению с другими формами шизофрении; несколько лучшие результаты отмечены у тех больных, в клинической картине которых возбуждение преобладало над ступором.

А. С. Тиганов приводит положительные результаты лечения аминазином 32 больных с ремиттирующей формой кататонии, которую он разделяет на ступорозную, гипертоксическую и протекающую с возбуждением.

Сравнивая результаты лечения кататонической формы инсулином и аминазином, Т. А. Невзорова отдельно рассматривает состояния возбуждения и ступора и отмечает примерно одинаковую эффективность обоих методов, хотя продолжительность ремиссий после инсулинотерапии была большей.

Более подробную клиническую дифференциацию тяжелых состояний кататонической формы также в связи с лечением аминазином и инсулином проводит Р. А. Александянц. Благоприятный результат обоих методов терапии отмечен в тех случаях, когда кататонические расстройства сочетаются со страхом, тревогой, растерянностью, яркими, чувственно-конкретными бредовыми идеями. В тех случаях, когда наряду с кататоническими расстройствами наблюдаются галлюцинации, бредовые идеи преследования и воздействия, бессвязная речь, улучшение наступало только в результате аминазинотерапии, тогда как инсулинотерапия была безуспешной. Наконец, оба вида терапии оказались безрезультатными в случаях преобладания длительного ступора со стереотипиями, неопрятностью и импульсивностью. А. А. Грацианский пишет о безуспешной аминазинотерапии в случаях раннего выявления кататонических расстройств, сосуществующих с галлюцинаторно-параноидными явлениями гебефренических симптомов. А. Р. Артищева сообщает об успешном лечении аминазином кататонического возбуждения. На углубление кататонической заторможенности во время ступорозных состояний в процессе аминазинотерапии одним из первых в нашей литературе указал Г. А. Ротштейн, Г. Д. Народицкая и Е. Я. Раппе-порт показали, что эффективность лечения аминазином кататонической формы зависит от различных ее вариантов: ступорозные состояния с аффективными и онейроидными нарушениями лучше поддавались лечению, чем вторичная кататония.

При лечении аминазином кататонической шизофрении наиболее отчетливый эффект достигается при купировании кататонического возбуждения. В этих случаях

отчетливо обнаруживается седативное действие препарата. В зависимости от давности заболевания, степени его хроничности и особенностей кататонического возбуждения под влиянием аминазинотерапии в разные сроки удается достигать успокоения больных, относительного упорядочения их поведения. Более тяжелые случаи хронического кататонического возбуждения, как правило, требуют применения более высоких доз (600—800 мг) и более длительного лечения.

У такого рода больных нередко приходится наблюдать своеобразное «привыкание» к аминазину, когда после многомесячного внутримышечного применения, скажем 300 мг аминазина, обнаруживается нарастание возбуждения, требующее повышения дозировок и т. д. В ряде таких случаев в конечном итоге наступает резистентность даже к высоким дозам препарата (до 1000 мг в день), что заставляет прибегать к таким мерам, повышающим чувствительность к аминазину, как «зигзаги» с быстрым понижением, а затем повышением дозировок, перерывы в лечении с кратковременным назначением психотонических средств (например, пиридрол), переход к применению других нейролептиков (резерпин, галоперидол, галоанизон) или инсулинотерапия. У отдельных больных под влиянием длительной аминазинотерапии удается наблюдать вслед за наступившим успокоением нарастание заторможенности с последующим переходом в кататонический ступор.

Терапевтический эффект лечения аминазином кататонического ступора оказывается, пожалуй, наименьшим по сравнению с другими состояниями шизофренического процесса.

В большинстве ступорозных состояний, если они протекают в рамках люцидной кататонии, с помощью аминазина удавалось добиваться лишь разных степеней внутрибольничного улучшения. Если иногда и возникали ремиссии, то они отличались своей непродолжительностью. Интересно отметить, что в случаях улучшения после первой терапии последующие длительные курсы аминазинотерапии обычно оказывались менее эффективными и существенно не меняли картины ступорозного состояния.

По-видимому, лечение аминазином, оказывающим наиболее выраженное нейролептическое, тормозящее

действие, безуспешно при кататоническом ступоре вследствие усиления им торможения, носящего инертный патологический характер, которое у данных больных лежит в основе патофизиологической сущности процесса. В этом случае нейролептическое действие аминазина оказывается направленным не против тех симптомов, при которых оно особенно успешно (возбуждение, аффективные расстройства, продуктивная симптоматика), а против акинетических явлений, на которые он не действует, а часто их усиливает благодаря вызываемой им самим в качестве побочного эффекта акинезии. Подтверждением служит часто наблюдаемое в клинической практике явление, когда в процессе аминазинотерапии происходит как бы «фильтрация» полиморфной клинической картины: стихает кататоническое возбуждение, уменьшаются, а затем исчезают галлюцинаторно-бредовые явления, тогда как на первый план все в большей и большей степени выступает заторможенность, заканчивающаяся развитием ступора, который и определяет состояние больных в течение длительного времени. Можно утверждать, что именно в случаях люцидной кататонии, особенно протекающей с преобладанием ступорозных явлений, инсулинотерапия обладает большими преимуществами, чем нейролептическая терапия. Благодаря значительно большей глубине биологического действия, затрагивая, вероятно, патогенетические звенья патологического процесса, повышая реактивность, инсулинотерапия способствует более интенсивному воздействию на заболевание. Во всяком случае практически дело выглядит следующим образом. Хотя ступорозная кататония вообще является неблагоприятной прогностически формой, однако возможный терапевтический эффект с большим успехом достигается применением длительной инсулинотерапии (до 40—50 ком), чем лечением аминазином. У ряда ступорозных больных удавалось наблюдать и такую закономерность, которую следует учитывать в практике лечения. Применение инсулинотерапии может и не давать видимого непосредственного эффекта, как это имеет место и при параноидной форме, однако, проведенная вслед за ним аминазинотерапия способствует улучшению, что, по-видимому, связано с изменением реактивности благодаря применению инсулина.

Другой практический вывод состоит в том, что именно при ступорозной кататонии аминазин в значительно большей мере уступает по своей эффективности другим фенотиазиновым производным, особенно содержащим в своей структуре пиперазиновое кольцо (стелазин, мажептил).

Основная особенность аминазинотерапии при простой и вялотекущей шизофрении заключается в том, что она в подавляющем большинстве случаев проводится после длительного срока вялого течения заболевания, во время обострений, впервые приводящих больных в стационар. В результате аминазинотерапии обычно ликвидируются такие симптомы, как эмоциональная напряженность, злобность, отдельные галлюцинаторно-бредовые расстройства, психопатоподобные проявления, которые так характерны для этих больных. В ходе длительной терапии такие больные обычно становятся упорядоченнее, мягче, доступнее, что создает возможность их выписки из стационара.

Однако ликвидация симптоматики обострения является лишь первым этапом аминазинотерапии этих больных. Основной же задачей должно быть длительное, многолетнее, по существу непрерывное лечение с целью обеспечения постоянного воздействия на патологический процесс. Однако, как показывает наблюдение за такого рода больными, необходимость многолетнего применения аминазинотерапии сталкивается с уже описанными особенностями его побочного действия в виде заторможенности, вялости (которую отдельные авторы прямо называют «аминазиновая абулия»), эмоциональной тусклости и др. Нет необходимости доказывать, что именно эти проявления являются ведущими в клинике простой формы шизофрении, именно они и формируют дефектное состояние. Эти больные, длительное время применяющие аминазин, говорят о сонливости, заторможенности, безразличии, которое у них возникает после приема препарата, часто сами просят избавить их от этих явлений.

Исходя из отмеченных отрицательных сторон действия аминазина, мы при лечении этих больных на протяжении ряда последних лет уделяем особое внимание инсулинотерапии. Как уже указывалось, этот испытанный временем способ лечения в настоящее время пол-

ностью прекращен в ряде зарубежных стран только на основании ряда статистических работ, показавших примерно одинаковый процент улучшений после лечения аминазином и инсулином при суммарной оценке всех вариантов течения шизофрении.

Значительно снизился процент лечащихся инсулином в нашей стране. Согласно нашему опыту, при всех преимуществах и больших перспективах нейролептического лечения шизофрении, не нужно забывать, что при простой форме шизофрении инсулинотерапия является незаменимым методом активной терапии.

Проведенные многочисленные сопоставления более или менее сходных пар случаев, когда лечение проводилось только аминазином или только инсулином, а также сравнение эффективности обоих видов терапии у одних и тех же больных, получавших лечение в разные сроки, позволило выявить следующие закономерности.

Достижимый инсулинотерапией эффект обнаруживается не так быстро, как это имеет место при лечении аминазином. Имевшаяся нерезко выраженная продуктивная симптоматика подвергается обратному развитию значительно медленнее, улучшение наступает постепенно и выявляется обычно к концу коматозного курса. Однако при рассмотрении заболевания «в продольном разрезе» и ретроспективное изучение течения его у больных, в прошлом лечившихся инсулином, обнаруживает значительно более глубокое воздействие на основную процессуальную симптоматику.

Таким образом, отдаленные результаты терапии обнаружили несомненное преимущество лечения инсулином. Необходимо подчеркнуть, что речь идет не об инсулинотерапии вообще, а о курсе коматозной терапии с продолжительностью не менее 30 глубоких ком. Как и при лечении аминазином, у исследованных больных отмечалась явная зависимость достигнутого эффекта от длительности заболевания и стадии процесса, т. е. степени выраженности симптомов шизофренического дефекта к началу терапии. При большой давности заболевания и наличии выраженного дефекта результаты лечения были значительно менее успешными и для замедления прогрессивности процесса было необходимо проведение повторных курсов инсулинотерапии.

Все эти обстоятельства позволяют сделать важный практический вывод: каждый больной простой формой шизофрении должен пройти курс инсулинотерапии, и чем раньше и полнее это будет сделано, тем лучше. При комбинированном лечении инсулином и нейролептиками удастся получить еще более благоприятные результаты, особенно если оно сочетается с психотерапией и трудовой терапией. Можно утверждать, что только в тех случаях, когда трудоустройством больного серьезно занимались врачи диспансера, органы социального обеспечения и родственники, обеспечивая не только подбор соответствующего вида труда, но и добиваясь включения больного в работу, удавалось видеть более или менее стойкие результаты аминазинотерапии.

Они выражались в том, что больные сохраняли внешне правильное поведение, избирательно контактировали с окружающими, выполняли те или иные виды труда. Наряду с этим они оставались аутичными, обнаруживали по-разному выраженные, но достаточно отчетливые признаки равнодушного отношения к окружающим, с работой справлялись с трудом, нуждались в постоянном стимулировании их деятельности. У этих больных изменения личности были сравнительно менее выражены, происходило как бы сдерживание темпа прогрессивности процесса. И, наоборот, довольно отчетливый контраст составляли больные, по возрасту, давности заболевания и симптоматике, сходные с вышеописанными, но после выписки сразу признававшиеся нетрудоспособными, не имевшие активной помощи и предоставленные самим себе. Они значительно быстрее как бы погружались в быстро прогрессирующую дефектную симптоматику, идущую в основном по линии нарастания апато-абулических явлений. В других случаях дефект шел по линии расторможения влечений с перверзиями, алкоголизмом, антисоциальными действиями.

Следовательно, непременным условием успеха аминазинотерапии при простой и вялотекущей шизофрении является оценка ее как составной части комбинированного лечения: инсулин—аминазин—психотерапия—трудотерапия. Эта «четырезначная» комбинированная терапия по праву может считаться комплексной при шизофрении вообще и при простой форме в частности.

Благодаря взаимодействию четырех факторов, взаимодополняющих и усиливающих друг друга, по нашему мнению, создаются наилучшие условия для ликвидации психотических явлений, глубокой биологической перестройки и сдерживания прогрессивных тенденций процесса и, наконец, компенсации дефекта. При этом аминазинотерапия как бы дополняет действие инсулина: если на первом этапе лечения она способствует более быстрой ликвидации психотических явлений, то после завершения коматозного курса позволяет неопределенно долго продолжать терапевтическое воздействие во внебольничных условиях.

Методика такого рода терапии при вялотекущем процессе типа простой формы существенно не отличается от комбинированного лечения при других формах. Чаще всего употреблялась такая схема применительно к аминазину: на протяжении первой недели — лечение аминазином для ликвидации явлений обострения и подготовки к началу инсулинотерапии; на 2-й неделе — начало инсулинотерапии с продолжением лечения аминазином по 200—400 мг во второй половине дня; после окончания коматозного курса — длительная внебольничная аминазинотерапия в дозировках, адекватных состоянию больного. Психотерапия начинается с момента поступления больного в стационар, проводится на всем протяжении лечения, причем ее формы меняются в соответствии с динамикой состояния больных. Она продолжается после выписки силами медперсонала диспансера с использованием «опосредованной» психотерапии через родственников, сослуживцев, соседей и др.

Трудовая терапия должна начинаться как можно раньше, буквально после первых дней ликвидации обострения. Она должна строиться прежде всего на стимулировании больного к деятельности, постепенно усложняясь в соответствии с наступающим улучшением, к моменту выписки больного из больницы она должна подготовить его к непосредственному включению (без какого бы то ни было перерыва!) в следующую ступень трудовой деятельности — дневной стационар, лечебно-трудовые мастерские, артель инвалидов и др.

Особенно важно обеспечить преемственность между стационаром и внебольничными учреждениями в отношении данной категории больных. Так, например, необ-

ходимо правильно ориентировать врачей ВТЭК, чтобы предостеречь их от преждевременного признания такого больного нетрудоспособным. Нужно стремиться как можно дольше сохранить ограничение трудоспособности с активными попытками адекватного трудоустройства.

Переходим к рассмотрению действия аминазина на больных **периодической шизофренией**.

У больных онейроидной кататонией динамика состояния в процессе аминазинотерапии характеризуется прежде всего быстрым ослаблением возбуждения и аффективных расстройств в виде уменьшения растерянности, тревоги, страхов. Вместе с тем, как и во время острых параноидных состояний, нередко приходится наблюдать переход к затяжному течению онейроидного приступа со все более нарастающей заторможенностью, нередко достигающей степени ступора с монотонной однообразностью клинической картины.

В этих случаях, после наступающего на 1—2-й неделе успокоения больных и кажущегося упорядочивания их поведения дальнейшее улучшение задерживалось, как бы «застревало» на одном из этих этапов и, несмотря на длительное лечение аминазином, дальше не шло, а всякие попытки снижения дозировок приводили к ухудшению.

Характерен был внешний вид этих больных: они были незаметны в отделении, замкнуты, малообщительны, молчаливы. Часто они отличались мягкостью, застенчивостью, робостью, неуверенностью в себе, пассивной подчиняемостью; нередко выражение лица приобретало недоумевающий характер, что можно было считать рудиментом прежней растерянности. К контакту такие больные не стремились, но и активно его не избегали. Они с большой готовностью отвечали на все вопросы, охотно соглашались со всем, что им говорили. На вопросы о их психическом состоянии они обычно отвечали уклончиво, часто считали себя здоровыми или «почти здоровыми», к психотическому состоянию относились без критики или заявляли, что «не помнят». У некоторых таких больных, наоборот, обращала на себя внимание повышенная потребность в общении, которая напоминала описанную Клейстом (Kleist) «готовность к контакту» у органиков. Как в речи, так и во всем облике больных чувствовалась медлительность, заторможен-

ность, монотонность. Важно отметить, что все эти нарушения не носили паркинсонического характера и протекали без мышечного напряжения, маскообразности лица и других побочных явлений. В отличие от больных с затяжными параноидными состояниями у этих больных не отмечалось никаких признаков продуктивной психопатологической симптоматики. Наряду с этими наиболее типичными особенностями клинической картины, были отчетливые депрессивные явления. Больные становились угнетенными, подавленными, а иногда и тоскливыми, сами жаловались на пониженное настроение, тоскливость. В некоторых случаях депрессивные явления сопровождалось чувством собственной измененности, приобретали оттенок «физического страдания» (С. Г. Жислин).

Описываемое затяжное течение онейроидных приступов в процессе лечения аминазином имеет существенное практическое значение, поскольку оно ставит вопрос о терапевтической тактике во время этих состояний.

Наиболее простой терапевтической мерой является постепенное снижение дозировок аминазина вплоть до его полной отмены. У значительной части больных это способствует сравнительно быстрому улучшению: уменьшению заторможенности, появлению активности, оживлению эмоциональности — словом, возникновению ремиссии.

Однако, как показал опыт, такого рода методика, к сожалению, оказывалась успешной лишь у ряда больных. Во многих случаях еще в процессе снижения дозировок уменьшение заторможенности и других явлений быстро переходило в состояние возбуждения — вновь возникало психотическое состояние. У других больных отмена аминазина происходила без каких бы то ни было осложнений, но они продолжали и без лечения оставаться заторможенными, вялыми, медлительными, жаловались на пониженное настроение, не были до конца доступными.

Говорить с уверенностью о причинах такого различного реагирования на снижение дозировок аминазина больных, внешне как будто бы сходных по клиническим проявлениям болезни, пока трудно. В качестве рабочей гипотезы можно было бы принять предположение о том, здесь имеют место разные стадии течения онейроидного

приступа, на которые приходится моменты снижения дозировок.

В первом случае снижение дозировок, очевидно, совпадало с окончанием приступа, и описанное состояние больных было связано с особенностями действия самого аминазина, отмена которого способствовала быстрому улучшению состояния больных.

Во втором случае, очевидно, имело место «прикрытие», «зашторивание» аминазином еще продолжающегося приступа, вследствие чего снижение дозировок или отмена препарата приводили к возврату психотических явлений. Ретроспективный анализ такого рода больных и последующие наблюдения подкрепили эту точку зрения тем, что именно у этих больных наряду с описанной симптоматикой имелись отдельные признаки, позволяющие предполагать наличие еще незакончившегося приступа. К их числу можно отнести относительно большую выраженность недоступности, выявленные при тщательном наблюдении кратковременные неадекватные мимические реакции, отдельные непонятные высказывания и т. п.

Наконец, в третьем случае также имело место окончание приступа, но аминазиновая «интоксикация» была выражена значительно более сильно, чем в первом случае, что требовало применения ряда дополнительных мер.

Исходя из этих соображений, мы прежде всего пытались уменьшать неблагоприятное затягивающее влияние аминазина с помощью инсулина. Оказалось, что для ускорения окончания приступа было полезно некоторое снижение дозировок аминазина и проведение нескольких инсулиновых гипогликемий, а в случае безуспешности этой меры проведение более длительного курса инсулинотерапии или комбинированного лечения инсулином и аминазином по методике, которая была описана в главе об острых параноидных состояниях.

Самые последние годы дали нам возможность пользоваться еще более совершенной методикой, оказавшейся значительно более эффективной. Стремясь преодолеть неблагоприятное затормаживающее действие аминазина, мы начали применять во время этих состояний стимуляторы и в первую очередь имизин. Именно у этих больных, у которых при снижении дозировок или

отмене аминазина возникали ухудшения, добавление адекватных доз имизина в большинстве случаев приводило к улучшению состояния. Особенно успешным оказывалось действие имизина при преобладании в клинической картине депрессивных явлений или в случае нарастающей заторможенности. Согласно нашему опыту, наиболее оправданной в этих случаях нужно считать следующую тактику.

После констатации перехода онейроидного приступа к затяжному течению не следует спешить с отменой аминазина. Лишь выждав 1—2 недели и убедившись, что применяющиеся дозировки (а тем более повышаемые дозы) способствуют усилению заторможенности, вялости, депрессии и пр., следует начать медленное снижение (по 25 мг). Если тщательное клиническое наблюдение не обнаруживает признаков возврата психотических явлений, терапию можно свести на нет. В том случае, если после отмены аминазина состояние больного существенно не улучшается и он остается замкнутым, медлительным, однообразным, а тем более депрессивным, следует осторожно начать лечение имизином с 25 мг в день. При этом следует учитывать возможность последствий аминазина, поэтому назначать имизин следует не сразу, а выждав несколько дней — неделю. Повышать дозировки имизина надо очень медленно, предпочитая применение небольших доз (50—75 мг) в течение более продолжительного времени, опять же с тщательным наблюдением за состоянием больного, чтобы избежать передозировки и обострения состояния. Обычно на протяжении 1—2 недель наблюдается уменьшение депрессии, появление активности и другой симптоматики, говорящей об улучшении состояния. В этих случаях следует постепенно снизить дозу до минимальной (50—25 мг), а затем вообще прекратить лечение.

При отсутствии имизина целесообразно проведение нескольких гипогликемических состояний.

Такого рода методика лечения оправдана в тех случаях, когда снижение аминазина не вызывает возврата психотических явлений. Появление последних в процессе снижения дозировок требует быстрого возврата к первоначальной дозе аминазина. Через 1—2 недели целесообразно вновь попытаться снижать дозировки, а в случае безуспешности этой меры переходить к приме-

нению более сильных нейролептиков, которые часто обрывают приступ.

Другая интересная особенность действия аминазина на онейроидную кататонию заключается в том, что у некоторых больных аминазинотерапия оказывала весьма незначительное влияние на течение приступа. Как правило, это были больные, у которых картина онейроидной кататонии отличалась наибольшей типичностью своих проявлений, приближаясь по своей структуре к «классическим» случаям Майер-Гросса (Mayer-Gross). Возникновение приступов после соматогений, быстрое развертывание психоза, яркость и явная выраженность фантастических онейроидных переживаний и пр. характерны именно для этих больных. Картина онейроидного состояния была настолько ярка, участие соматогенного компонента так отчетливо выражено, что порой принадлежность такого рода состояний к шизофрении вызывала сомнения. Во всяком случае эти больные могли быть с наибольшим основанием отнесены к наиболее благоприятным, наиболее типичным периодическим вариантам.

Развертывание приступа и его дальнейшее развитие происходило как бы независимо от действия аминазина, который, однако, способствовал уменьшению возбуждения и вообще облегчению течения. Несмотря на применение довольно высоких дозировок (500—600 мг внутримышечно), состояние больных существенно не изменялось, продолжительность приступов не укорачивалась и примерно соответствовала длительности предыдущих. Тем не менее приступ благополучно завершался; как правило, наступала хорошая ремиссия.

Исходя из анализа состояния этих больных, можно было бы предположительно объяснить это явление своеобразным «привыканием» к аминазину по аналогии с возможностью такого же привыкания при затяжном течении приступов. Это предположение, в частности, подтверждалось тем, что такого рода явления в подавляющем большинстве случаев наблюдались у больных, ранее лечившихся аминазином, а часто и находившихся на поддерживающей терапии. Возможно, что у этих больных безуспешность аминазинотерапии была связана также с особенностями течения онейроидной кататонии, о которых мы уже упоминали.

Терапевтические поиски в отношении этого варианта пока еще не привели к желаемым результатам. Инсулинотерапия вследствие ее длительности оказалась практически малоцелесообразной, так как приступы обычно заканчивались до окончания курса лечения. Другие нейролептики, в том числе пиперазиновые производные, хотя часто и действовали сильнее, чем аминазин, но уже начавшегося приступа не обрывали и как будто существенно не влияли на его продолжительность. Исключение, пожалуй, составляет галоперидол, который как будто укорачивает такие приступы. Однако, учитывая небольшое число наблюдений, выносить окончательное суждение по этому поводу преждевременно.

Рассмотрим теперь некоторые актуальные вопросы внебольничного лечения аминазином больных онейроидной кататонией. Мнение о том, что лечение аминазином увеличивает число рецидивов вообще, а периодической шизофрении в частности, является установившимся. С. Г. Жислин прямо пишет об усилении периодичности в связи с аминазинотерапией, считая это одной из неблагоприятных сторон ее действия. Его точка зрения подтверждается и многими нашими наблюдениями, куда входят и больные онейроидной кататонией. Чтобы вынести окончательное суждение по данному вопросу, необходимо сравнительное клинико-статистическое изучение большого материала. Здесь же следует указать, что в целом ряде случаев имеет место не истинное рецидивирование, а возникновение обострений на фоне растянутого под влиянием аминазина приступа. Примерно об этом писал еще в 1957 г. Лабхардт, призывавший с осторожностью констатировать наступление рецидива, поскольку часто речь идет о повторном манифестировании «подавленного лечением» приступа. Таким образом, мы опять сталкиваемся с проблемой «псевдо-ремиссий», о чем уже упоминалось.

Катамнестические наблюдения показывают, что среди выписанных из стационаров и находящихся на поддерживающей терапии аминазином больных онейроидной кататонией, имеется значительное число таких, у которых поддерживающую терапию оборвать не удается из-за опасности возникновения психотических явлений. Именно за счет погрешностей в поддерживаю-

щей терапии и рекрутируется значительная часть больных, повторно поступающих в стационар с рецидивами онейроидной кататонии. Для таких больных часто оказывается достаточным повышение дозировки аминазина, чтобы в короткий срок ликвидировать возникшее обострение.

Естественно, что категория больных онейроидной кататонией, у которых имеет место не только затягивание приступа, но вообще затяжное течение заболевания, нуждается в длительной поддерживающей терапии, если до этого в стационарных условиях не удалось приведенными выше способами оборвать приступ.

С другой стороны, возникает вопрос о необходимости поддерживающей терапии в случаях, когда онейроидный приступ благополучно закончился. Наши данные свидетельствуют о том, что в этом нет прямой необходимости. Если имеются основания считать приступ закончившимся, о чем наиболее достоверно говорит восстановление критики и подробный отчет больного о его фантастических переживаниях, назначение поддерживающей терапии мало оправдано.

Что касается купирующего лечения начинающегося рецидива, то здесь применение нейролептических средств пиперазиновых производных и галоперидола имеет особый смысл. Еще в 1954 г. Штегелин писал о возможности купирования приступов периодической шизофрении инсулином, электросудорожной терапией или длительным сном. Работами М. Я. Серейского, Р. Г. Голодец, Э. С. Толмасской, Г. К. Тарасова, М. Я. Цуцульковской и Ф. А. Каневской, И. Г. Равкина и Н. Ф. Самтер, В. Г. Левита, Т. А. Невзоровой и ряда других авторов была показана особая эффективность аминазина при купировании начинающихся рецидивов периодической шизофрении, в том числе онейроидной кататонии. Наши наблюдения также свидетельствуют об успешном применении аминазина для обрыва начинающегося приступа, особенно при раннем начале терапии и применении «ударных доз». Однако более тщательное наблюдение показало, что так бывает далеко не всегда. Во-первых, по своему купирующему действию аминазин значительно уступает пиперазиновым производным фенотазинового ряда и галоперидолу. Во-вторых, обрывающее действие аминазина на приступ

выражено обычно наиболее отчетливо в свежих случаях. При повторных приступах, особенно после предшествовавшей длительной аминазинотерапии, купирующее действие препарата проявляется значительно слабее. Наряду с этим имеется много случаев, по-видимому, относящихся к «истинной» периодической шизофрении, когда аминазинотерапия оказывается безрезультатной и существенно не влияет на течение приступа, который и начинается, и заканчивается независимо от проводящейся терапии.

Тем не менее, несмотря на все эти оговорки, следует считать несомненно оправданным при онейроидной кататонии раннее и интенсивное проведение аминазинотерапии. Как правило, она способствует облегчению течения приступа.

В отношении эффективности аминазина при депрессивно-параноидной шизофрении в литературе имеются лишь отдельные указания. Зарубежные авторы, как правило, игнорируют этот вариант течения. Б. В. Соколова отмечает бóльшую, чем при других видах лечения, эффективность аминазина, хотя и указывает не на стойкость ремиссий и склонность к рецидивам. А. А. Грацианский изучил результаты лечения аминазином у 19 больных с небольшой давностью процесса (1—3 года), в состоянии которых преобладал ипохондрический бред и бред воздействия или депрессивный бред с заторможенностью вплоть до депрессивного ступора. У 13 больных наступила ремиссия типа D (по М. Я. Серейскому), у пяти — типа С и у одной больной на 120—160-й день лечения — ремиссия типа В.

При лечении аминазином этой группы больных прежде всего обнаруживается то общее, что наблюдалось и при лечении других больных, а именно сравнительно быстро исчезают такие аффективные расстройства, как растерянность, страх, тревога, значительно уменьшается возбуждение. Вместе с тем аминазинотерапия депрессивно-параноидной шизофрении обнаруживает целый ряд характерных особенностей. Основное отличие состоит в том, что в процессе терапии идет главным образом обратное развитие бредового компонента, тогда как депрессия изменяется меньше. Чем дольше продолжается терапия, тем в большей мере обнаруживается разрыв между этими двумя группами

симптомов, до лечения неразрывно связанных в единую клиническую картину.

Вначале терапия как бы сужает границы бреда, больные перестают говорить, что «все против», «все подстроено». Постепенно уменьшается актуальность бреда, а затем в большинстве случаев, обычно через 1--1½ месяца с момента начала терапии, прекращаются бредовые высказывания, появляется сознание болезни, а потом и критическое отношение к бреду. Правда, последний компонент — появление критики к содержанию бреда — нередко задерживается на более длительный срок, а иногда больные выписываются, будучи уверенными, что к ним действительно раньше недоброжелательно относились, хотели избавиться и т. д. Во всяком случае, обратное развитие несистематизированного бреда принципиально не отличается от того, что мы наблюдали, например, при острых параноидных состояниях. Однако там имело место гармоническое, целостное изменение клинической картины, нормализация поведения соответствовала нормализации аффективных нарушений, обратному развитию бреда и т. д. При депрессивно-параноидной шизофрении можно было наблюдать своеобразное расщепление целостной клинической картины, ее «фильтрацию», в результате чего уменьшалась или исчезала параноидная симптоматика, в то время как депрессия оказывалась относительно резистентной к терапии. Больше того, если в развитой стадии заболевания депрессивный эффект не был отчетливо выражен, будучи как бы перекрыт выступающей на передний план депрессивно-бредовой симптоматикой, то в процессе терапии депрессия выявлялась достаточно отчетливо, а при длительном лечении начинала определять состояние и поведение больных. Чаще всего закономерность была такова. Под влиянием аминазинотерапии вначале уменьшались, а затем исчезали иллюзии, галлюцинации и псевдогаллюцинации, бредовые идеи инсценировки, отношения, преследования, воздействия. В то же время депрессивный бред как бы задерживался в обратном развитии. Больные считали, что «преследование», «проверка» и др. прекратились, но они все же достойны порицания и осуждения, так как совершали ошибки, грешили и т. д., их ждет заслуженная кара.

На этом этапе обратное развитие психопатологической картины задерживается и в конечном итоге на протяжении 1—2-го месяца терапии аминазином депрессивно-параноидное состояние нередко сменяется депрессивным. Такие больные заторможены, медлительны, на лице преобладает скорбное выражение, часты жалобы на подавленность, «плохое настроение», «ничего не радует». Иногда депрессия носит оттенок ожидания какой-то неопределенной беды с оттенком тревоги («что-то будет, а что — не знаю»). В других случаях больные высказывают бредовые идеи виновности. Вместе с тем витальной тоски, явлений *anaesthesia dolorosa psychica* обычно не отмечается.

Такого рода депрессивные состояния отличаются большой резистентностью к дальнейшему лечению аминазином. Несмотря на длительную терапию и повышение дозировок до 600—700 мг в день, улучшение не наступает, а в отдельных случаях, чаще у более пожилых больных, отмечается углубление депрессии и нарастание тревоги вплоть до развития депрессивно-тревожного возбуждения с ажитацией, с явлениями синдрома Котара.

Описанное своеобразие клинической картины свидетельствовало не только о внешней, но и о более глубокой диссоциации между бредом и депрессией. Казалось, что параноидная симптоматика полностью исчезла, а депрессия как бы существует самостоятельно. Однако такое предположение должно быть отвергнуто на основании целого ряда наблюдений, в которых терапию аминазином пришлось прерывать из-за осложнений, или в связи с преждевременной попыткой выписки. У этих больных, у которых бредовая симптоматика уже давно ничем себя не проявляла и фактически отсутствовала, наступало ухудшение, во время которого восставливалось прежнее психотическое состояние: депрессия отступала на задний план, нарастала депрессивно-параноидная симптоматика.

Итак, особенность аминазинотерапии депрессивно-параноидной шизофрении заключается в преимущественном воздействии на параноидную симптоматику, тогда как депрессия и депрессивный бред оказываются резистентными к терапии или даже обнаруживают тенденцию к усилению. Эта закономерность и определяет

терапевтическую тактику при применении аминазина у этих больных. Учитывая быстрое и достаточно глубокое воздействие препарата на бредовую симптоматику депрессивно-параноидного приступа, мы считаем его применение в этих состояниях несомненно оправданным. Однако в тех случаях, когда депрессия не поддается обратному развитию, а тем более усиливается, лечение в течение 2—3 недель после исчезновения бреда оказывается бессмысленным.

У этих больных значительно лучший терапевтический эффект достигается проведением курса инсулинотерапии, однако и она не всегда приводила к благоприятным результатам. В последние годы (1960—1961) для лечения этих состояний мы с успехом применяли ими-зин (тофранил), о чем будет указано в соответствующем разделе.

Особого внимания заслуживают нередко встречающиеся случаи депрессивно-параноидной шизофрении, которые на одном из этапов теряют периодичность — наступает переход к непрерывному параноидному течению. У этих больных во время очередного депрессивно-параноидного приступа, несмотря на лечение аминазином, можно заметить признаки движения процесса; бредовая симптоматика получает дальнейшее развитие, начинает систематизироваться подобно тому, как это наблюдается при неблагоприятно заканчивающихся острых параноидных состояниях; иллюзорный галлюциноз все в большей степени сменяется истинным галлюцинозом. В конечном итоге происходит трансформация всей клинической картины: депрессивно-параноидный приступ сменяется типичным параноидным, периодическое течение переходит в непрерывное. В этих случаях наиболее оправдано своеобразное изменение методики лечения аминазином, как это имело место при переходе параноидных состояний в затяжное неблагоприятное течение, а именно наращивание доз аминазина, применение пиперазиновых производных фенотиазинового ряда или галоперидола и, наконец, проведение полного курса инсулинотерапии.

Из сказанного выше видно, что методика поддерживающей терапии аминазином при депрессивно-параноидной шизофрении имеет ряд особенностей и во многом отличается от методов лечения при других формах

шизофрении. Уменьшать дозировки и прекращать терапию, учитывая склонность аминазина ликвидировать бред, усиливать депрессию, следует с большой осторожностью. Нередки случаи, когда при поверхностном исследовании исчезновение такого заметного симптома, как бред, считается признаком наступившей ремиссии, тогда как не менее важное, но несомненно более опасное расстройство, как депрессия, просматривается потому, что при лечении аминазином она часто носит стертый характер. В случаях депрессивно-параноидной шизофрении выписка больного на поддерживающую терапию при наличии остаточной, хотя бы нерезко выраженной депрессии, является грубой ошибкой, нередко ведущей к непоправимым последствиям. Дело в том, что депрессия — это, пожалуй, единственный остаточный психотический симптом, при котором поддерживающая терапия аминазином не только не показана, но и прямо противопоказана. Если остаточный бред, галлюцинации, явления психотического автоматизма и другие сохранившиеся во время ремиссии симптомы под влиянием поддерживающих доз аминазина, как правило, подвергаются обратному развитию или по крайней мере не усиливаются, то остаточная депрессия, наоборот, нередко углубляется. В результате возникает серьезная опасность ухудшения состояния во внебольничных условиях, что ведет к суицидальным попыткам. Применительно к депрессивно-параноидным больным эта опасность усиливается, так как нередко такие больные стремятся диссимулировать свое состояние.

Поэтому следует считать, что поддерживающая терапия при депрессивно-параноидной шизофрении должна назначаться с большой осторожностью.

Прежде всего следует решить вопрос, нуждается ли данный больной в назначении поддерживающей терапии. В практике встречается немало больных (не только страдающих депрессивно-параноидной шизофренией), которым поддерживающая терапия назначалась по принципу «хуже не будет, а может быть и поможет», т. е. без достаточных на то оснований. Если в отношении других, ранее рассмотренных форм шизофрении поддерживающая терапия, как правило, не была противопоказана или, как при онейроидной кататонии, не имела смысла, то применительно к депрессивно-пара-

ноидной шизофрении необходим дифференцированный подход.

Если из анамнеза известно, что депрессивно-параноидные приступы регулярно повторяются, несмотря на аккуратно проводящуюся терапию, и что своевременное повышение поддерживающих доз не предотвращает рецидива, то вряд ли целесообразно насыщение организма больного на протяжении длительного времени аминазином. Правда, проведение поддерживающей терапии у таких больных имеет то преимущество, что позволяет в случае рецидива сразу же наращивать дозы аминазина, облегчая таким образом с самого начала течение приступа. Но этого же результата можно достигнуть и без предшествующей многомесячной поддерживающей терапии или же при условии проведения поддерживающей терапии таким больным малыми, «символическими» дозами по 25 мг в день.

В каждом отдельном случае вопрос должен решаться строго индивидуально. Однако независимо от всех прочих соображений необходимо неукоснительно соблюдать правило, гласящее, что поддерживающую терапию фенотиазинами больному, хотя бы с подозрением на наличие у него депрессии, следует назначать с большой осторожностью или назначать комбинированное поддерживающее лечение с имизином. Этот вопрос должен быть решен окончательно еще в стационаре. Во избежание могущих быть осложнений больной депрессивно-параноидной шизофренией может быть выписан только тогда, когда есть уверенность, что у него нет депрессии. Если такой уверенности нет, учитывая часто встречающиеся трудности в выявлении депрессий у длительно лечущихся аминазином, иногда бывает целесообразно тщательное наблюдение за больным в стационаре на протяжении нескольких недель при полной отмене всех видов терапии. Естественно, что назначать после этого поддерживающую терапию нерационально.

Анализ терапевтического воздействия аминазина на циркулярную шизофрению прежде всего выявляет неравнозначность действия аминазина на маниакальную и депрессивную симптоматику.

О благотворном влиянии аминазина на маниакальную симптоматику писали почти все авторы. Наши данные подтверждают эти наблюдения — аминазин сравни-

гательно быстро уменьшает маниакальное возбуждение, снижает аффективную насыщенность, нормализует поведение больного. Однако не во всех случаях маниакальные состояния полностью обратимы, особенно при повторных курсах терапии, когда при лечении аминазином наступало двигательное и речевое успокоение, маниакальный эффект утрачивал свою яркость, постепенно становился все более однообразным, как бы терял свою жизненность. Больные продолжали шутить, цинично браниться, отпускать замечания по разным поводам, вмешиваться во все дела и пр., но делали это «без души», равнодушно, нередко со скучающим выражением лица. Интересно, что бредовые идеи и галлюцинации исчезали раньше, чем эти своеобразные маниакальные явления. Такое состояние «монотонной мании» держалось разные сроки, затем подвергалось обратному развитию, что нередко совпадало со временем окончания приступа.

Особенность депрессивных фаз циркулярной шизофрении, как известно, состоит в том, что депрессия сочетается с другими психопатологическими расстройствами и нередко развивается на фоне уже наступивших изменений личности. В процессе аминазинотерапии обнаруживается примерно такая же динамика состояния, какая была описана при рассмотрении депрессивно-параноидной шизофрении. Характерно уменьшение, а затем исчезновение бреда, галлюцинаций, явлений психического автоматизма, тогда как депрессия, хотя и теряет свою яркость, но обратному развитию часто не подвергается, а иногда даже усиливается, приобретая характер «физического страдания» (С. Г. Жислин), и выступает на передний план, определяя состояние больных. Интересно отметить, что бредовые явления изменяются неравномерно: параноидный бред при лечении аминазином более обратим, чем депрессивные формы бредообразования (самообвинения, виновности, самоуничтожения). Причина такого явления, по-видимому, состоит в том, что не только сама депрессия, но и генетически связанные с ней психопатологические феномены оказываются резистентными к аминазинотерапии.

Длительная терапия, попытки повышения дозировок аминазина, как правило, существенно не изменяют состояние больных; на протяжении длительного времени

они остаются замкнутыми, заторможенными, однообразными и лишь при внимательном исследовании выявляют депрессивные расстройства.

Суммарный подсчет показал, что продолжительность депрессивных фаз циркулярной шизофрении под влиянием аминазина у целого ряда больных не только не уменьшается, но даже увеличивается. В известной мере это можно объяснить тем, что в ряде случаев момент окончания приступа, «прикрытого» аминазином, просматривался. Заторможенного под влиянием длительного лечения аминазином больного продолжали рассматривать как депрессивного.

Основанием к такого рода трактовке служат нередко встречающиеся случаи, когда у одного и того же больного попытки снижения аминазина приводят к ухудшению состояния, в то время как снижение препарата, проведенное через 1—2 недели после этого, ведет к заметному улучшению.

К сожалению, состояние больных во время депрессивного приступа циркулярной шизофрении в процессе лечения аминазином настолько однообразно, что не всегда удается установить клинические критерии окончания приступа и показания к прекращению лечения. Пока для этой цели приходится учитывать продолжительность предыдущего приступа и примерно в эти же сроки осторожно снижать дозировки.

Таким образом, как и при депрессивно-параноидной шизофрении, диапазон терапевтического действия аминазина при депрессивной фазе циркулярной шизофрении исчерпывается действием на галлюцинаторно-бредовые проявления, тогда как депрессия в большинстве случаев не только не уменьшается, но затягивается и нередко усиливается. Все это требует весьма осторожного отношения при проведении терапии этим больным и своевременного перехода к назначению препаратов, обладающих антидепрессивным действием, о чем подробнее будет указано в соответствующих разделах. При проведении поддерживающей терапии этим больным должны быть учтены соображения, высказанные применительно к депрессивно-параноидной шизофрении.

В заключение следует подчеркнуть, что наряду с известными положительными качествами аминазина, снижавшими ему признание как массового средства лечения



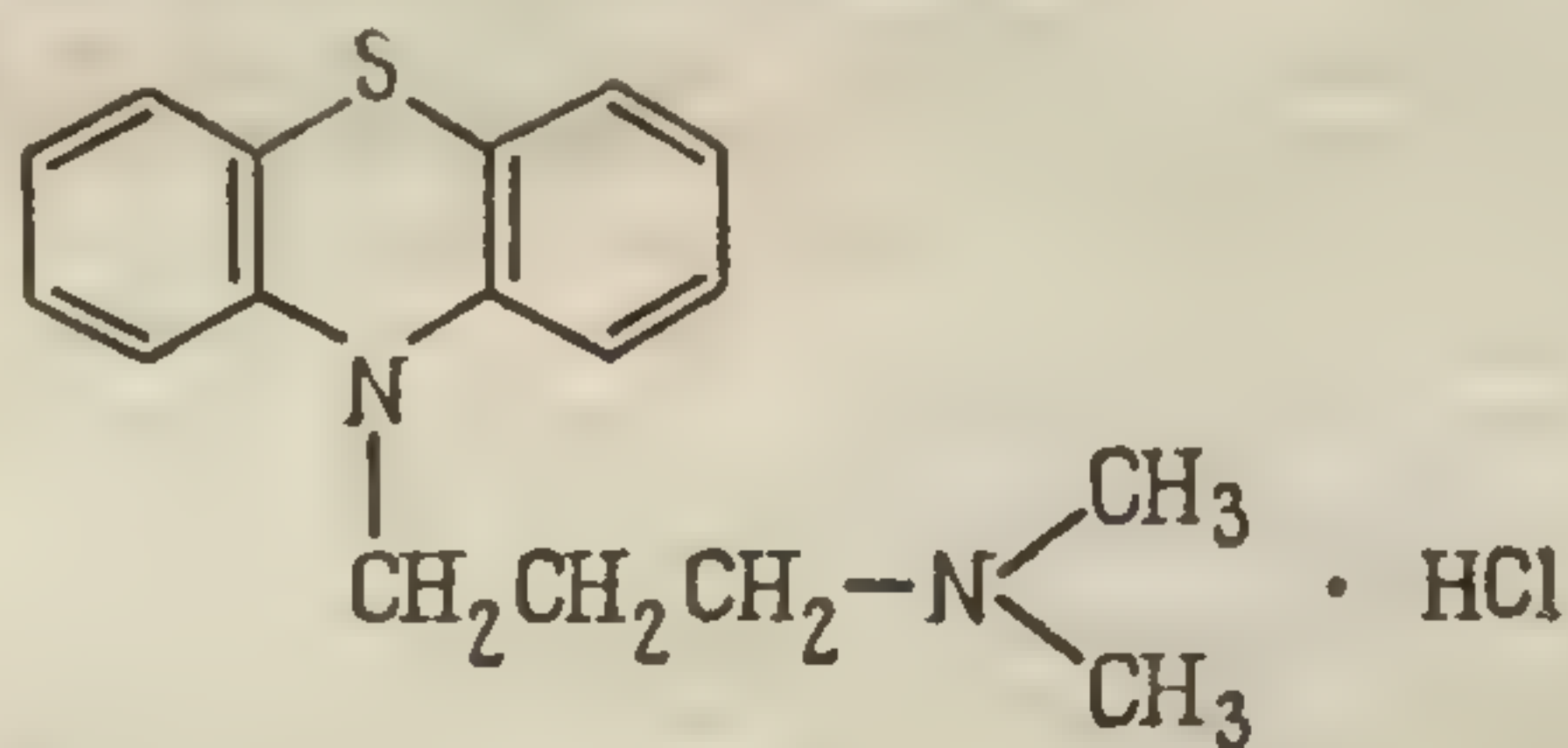
шизофрении, препарат обладает рядом отрицательных качеств, оказывающих неблагоприятное влияние как на клиническую картину состояния, так и на течение процесса в целом. Сюда относятся такие явления, как затягивающее действие, усиление фазности и периодичности, усиление депрессии, «привыкание» и др.

«Привыкание», по-видимому, развивается не только к аминазину, но и к другим психотропным средствам. Проявляется оно как в снижении эффективности при повторных курсах терапии и необходимости применения более высоких доз для получения прежнего терапевтического результата, так и в возникновении своеобразных явлений «абстиненции» при резкой отмене препарата, подробнее описанных нами в 1963 г.

Все это требует отказа от шаблонного проведения аминазинотерапии и назначения лечения, как это имеет место вообще в медицине, строго в соответствии с клиническими показаниями и противопоказаниями.

Пропазин, промазин, спарин, алофен, ампазин, верофен, лиранол, невропелжил, протактил, празин, сидистон, талофен, центрактил.

Этот представитель фенотиазинового ряда, пришедший в психиатрическую практику после аминазина. В СССР выпускается пропазин.



Пропазин

хлоргидрат 10-(3-диметиламинопропил)-фенотиазина.

Как по химическому строению (отсутствие атома хлора во втором положении фенотиазинового кольца), так и по фармакологическим свойствам пропазин существенно не отличается от аминазина. Отмечен только более отчетливо выраженный антигистаминный эффект, меньшее местное раздражающее действие и менее выраженное алергизирующее и токсическое влияние.

Связывая побочное действие аминазина с наличием атома хлора в фенотиазиновом кольце, авторы, вводя в психиатрическую практику пропазин, надеялись, что этот препарат окажется менее токсичным, чем аминазин. Однако их надежды не оправдались: наряду с уменьшением токсических свойств уменьшался почти вдвое и седативный нейролептический эффект. Оказалось, что для получения эффекта, равного эффекту аминазина, требуются значительно более высокие дозы пропазина, что согласуется и с экспериментальными данными. Так, сравнительная оценка влияния аминазина и пропазина на биоэлектрическую активность мозга, произведенная Р. Ю. Ильюченко, показала, что пропазин обладает меньшей длительностью действия и менее глубоким снижением возбудимости и реактивности коры больших полушарий. По данным Б. И. Любимова и К. С. Раевского, атарактическая активность пропазина оказалась весьма невысокой, несмотря на то что по отдельным показателям он обнаружил сильное действие (гипотермическое влияние).

Все это требовало для достижения терапевтического эффекта, в частности при шизофрении, применения более высоких доз пропазина. Так, Магнун и Уэбб (Magnun, Webb) применяли для лечения хронической шизофрении дозы до 1800 мг на протяжении 6 месяцев. Кинросс-Райт при дозах 1640—2000 мг в день получил много осложнений и считает, что пропазин неудобен для лечения шизофрении. Дальнейшие исследования не изменили эту точку зрения [Эйд, Деникер, Фрейхан, Симпсон и Шиндевольф (Simpson, Schindewolf), Рюмеле (Rümmele)]. Тем не менее большинство авторов высказывается в пользу преимуществ пропазина при применении его во внебольничной практике. Так, еще в 1957 г. Азима и Дурост (Azima, Durost), лечившие больных пропазином на протяжении 3 месяцев в дозах до 500 мг в день, хотя и получили результаты, сходные с результатами от аминазина, но предпочитают пропазин при проведении поддерживающей терапии. Об этом же пишут и многие другие. В работах отдельных авторов встречаются указания на большую, чем при аминазинотерапии, частоту эпилептических припадков при лечении пропазином, особенно при применении высоких доз [Рейнерт (Reinert), Барса и Клайн (Barsa, Kline)].

Ряд других исследователей указывает, что количество осложнений со стороны печени даже при длительном лечении пропазином оказывалось меньшим, чем при лечении аминазином. Интересны в этом отношении данные Шея и Сиплера (Shay, Sipler), Кента и Гитмана (Kent, Gitman), Холистера (Hollister), успешно применявших продолжительное время пропазин без каких бы то ни было осложнений у больных, которым до этого было прервано лечение аминазином в связи с развившимися желтухами.

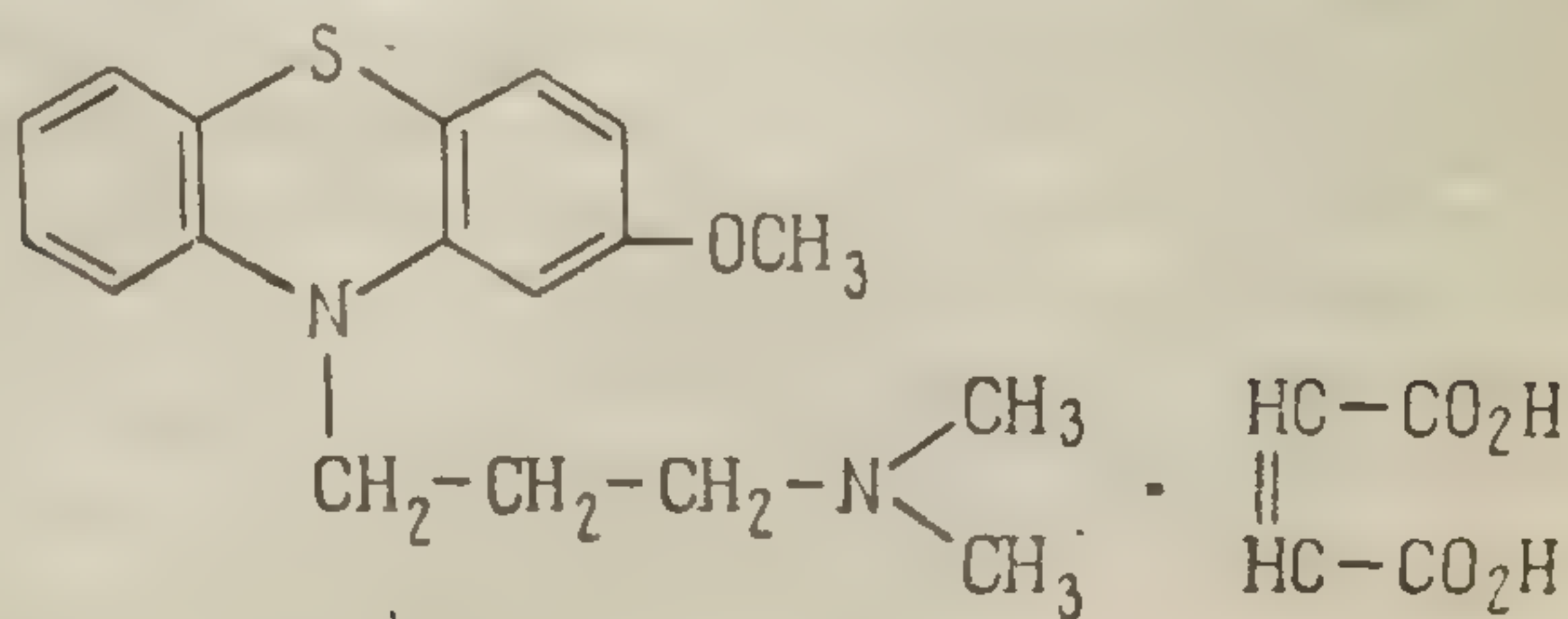
Наши наблюдения над большим числом лечившихся больных в основном подтвердили эти данные о сравнительно меньшей токсичности пропазина. Вместе с тем при лечении психотических состояний в рамках шизофрении пропазин оказался значительно менее эффективным, чем аминазин. Особенно отчетливо это обнаружилось в случаях замены аминазина пропазином, когда при назначении пропазина в тех же дозировках, в каких больной получал аминазин, сразу же усиливалось возбуждение, нарастали галлюцинаторно-бредовые явления и пр. Для достижения прежнего нейролептического эффекта, достигнутого аминазином, как правило, требовалось повышать дозировки пропазина в $1\frac{1}{2}$ —2 раза.

При повышенной чувствительности к аминазину, склонности к выраженным аллергическим состояниям, при наличии соматических противопоказаний, у стариков и детей, особенно при необходимости длительного лечения, можно применять пропазин. Оправданной можно считать методику чередования аминазина и пропазина при наличии выраженных аллергических и токсических явлений, тем самым избегая окончательной отмены аминазина.

Пропазин вряд ли может успешно конкурировать с аминазином. Тем не менее пропазин как менее токсичный и более мягкодействующий дериват фенотиазина может быть использован при лечении шизофрении, особенно в тех случаях, когда аминазинотерапия вызывает те или иные осложнения.

Средние терапевтические дозы пропазина примерно в 2 раза выше, чем аминазина; обычно назначают 150—250 мг 3 раза в день внутрь; максимальная доза 1000—2000 мг в день. В остальном методика лечения та же.

Ацетазин, ацепромазин, плежицил, ацетилпромазин, нстензил, СВ-1552.



Ацетазин

малеат-10-(3-диметиламинопропил)-2-ацетилфенотиазин.

Ацетазин обладает более мощным, чем аминазин, адренолитическим действием, более активно влияет на центральные М-холинреактивные системы, обнаруживает более длительное седативное действие.

Как и пропазин, данный препарат явился результатом поисков средства, обладающего меньшими побочными явлениями, чем аминазин. Первые результаты применения ацетазина оказались весьма обнадеживающими. Авторы, главным образом французские, указывали, что, обладая сходными с остальными фенотиазинами фармакологическими свойствами, ацетазин в то же время действует сильнее, чем аминазин, и не оказывает побочного действия [Хюгенар, Делей, Пишо (Pichot), Попер (Popert) и др.].

Однако в последующих работах многочисленных авторов выявилась гораздо меньшая сила действия ацетазина, чем это казалось вначале, значительно уступающая эффективности аминазина, в то время как его незначительная токсичность не оставляла сомнений [Симпсон, Уркварт и Форест (Urquart, Forrest) и др.].

В нашей стране действие ацетазина было подробно и всесторонне изучено клинически (Л. Н. Видманова, А. Б. Смулевич, Т. В. Вирховская, В. М. Левин), физиологически (А. Я. Раппопорт), биохимически (Л. И. Ландо) и электрофизиологически (Ф. А. Лейбович). Согласно данным этих авторов, ацетазин не вызывает существенных изменений в печени и других внутренних органах, усиливает тормозные процессы коры,

что связано с ослаблением активизирующей импульсации, поступающей из подкорковых структур, или с непосредственным воздействием препарата на кору. Б. И. Любимов и К. С. Раевский установили, что по своему центральному миорелаксационному действию ацетазин превосходит другие фенотиазиновые производные.

Результаты клинического исследования ацетазина показали его хорошую переносимость в дозах до 400—450 мг в сутки, отсутствие выраженных побочных явлений. Важными данными, показывающими преимущество ацетазина перед аминазином, являются указания авторов о нерезкой выраженности в ходе лечения побочных явлений, которые во время предшествовавшего лечения аминазином имели выраженный характер (паркинсонизм, акатизия, судороги, дерматиты и др.).

Клиническая же эффективность препарата оказалась значительно более низкой, полученный результат лечения значительно уступал эффекту, достигаемому у этих же больных применением аминазина или резерпина.

Все указанное выше позволяет определить границы применения ацетазина при лечении шизофрении примерно теми же рамками, что и лечение пропазина.

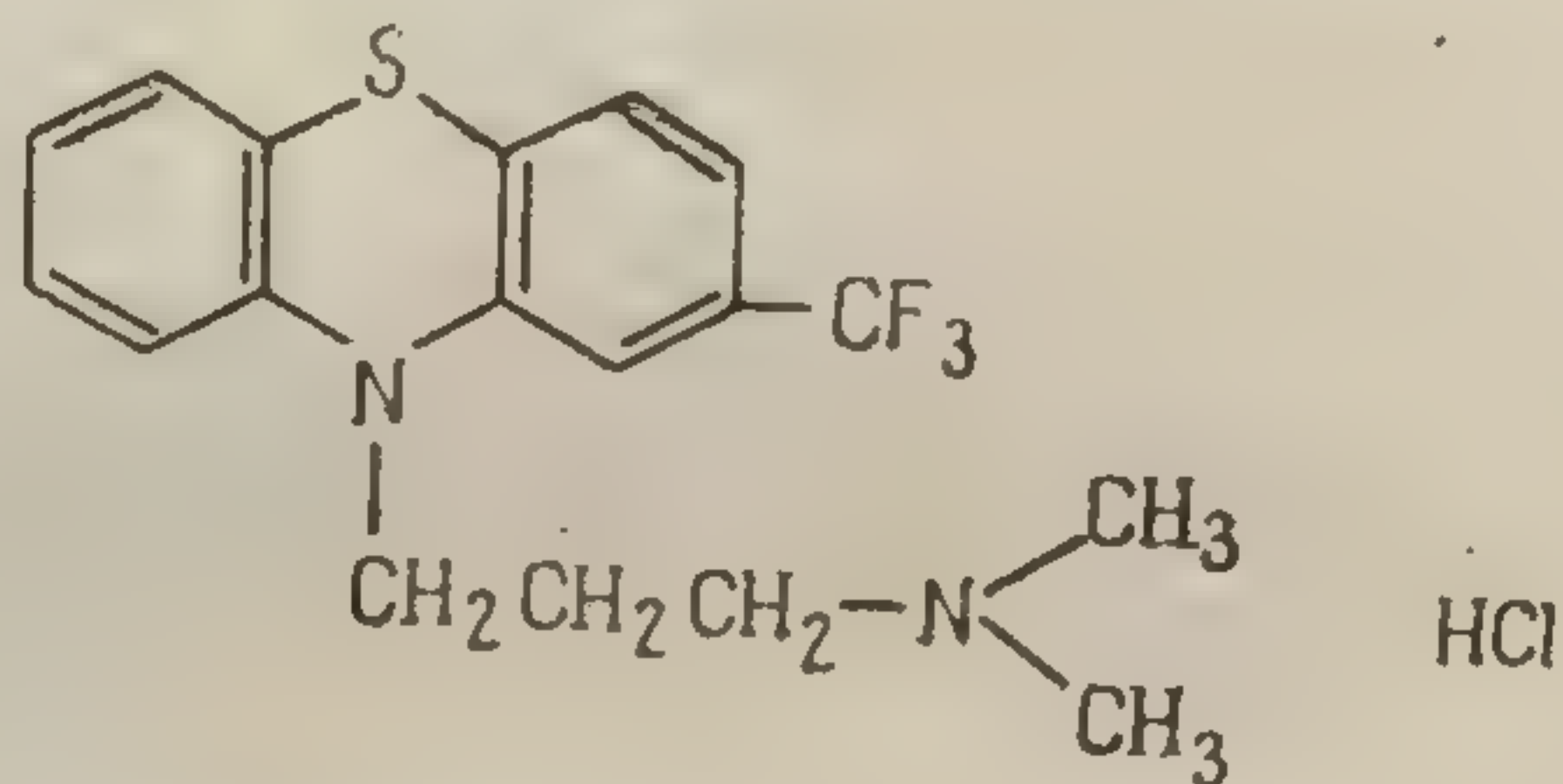
Ацетазин, безусловно, показан для лечения непсихотических состояний шизофрении в качестве средства, поддерживающего терапевтический эффект, ранее достигнутый аминазином, т. е. главным образом во время ремиссий. Поддерживающая терапия, проводящаяся с помощью ацетазина, обладает рядом несомненных преимуществ: с одной стороны, применение ацетазина позволяет избежать неприятных побочных явлений, вызванных длительным приемом аминазина (медлительность, скованность, сонливость, сниженная трудоспособность и др.), а с другой — избавляет от необходимости отмены поддерживающего лечения в этих случаях, что нередко способствует возникновению рецидива.

Кроме того, как и пропазин, ацетазин может быть с успехом использован при лечении психотических состояний у тех больных шизофренией, у которых наблюдаются побочные явления, препятствующие проведению систематической аминазинотерапии на должном уровне дозирования. Применение ацетазина в этих случаях позволяет устраивать своеобразный «отдых от аминазина», благодаря чему удается избежать нарастания токсиче-

ских явлений. После утихания последних создается возможность возвращаться к прежним дозировкам аминазина, а в случае необходимости — и к их наращиванию.

Лечение начинается с 20 мг в день с ежедневным наращиванием дозировок до 100—200—300 мг в сутки. Максимальной считают дозу 300—500 мг в сутки (по приведенным выше данным американских авторов — до 1500 мг). При замене ацетазина аминазином следует учитывать, что 80—100 мг ацетазина соответствует 350—500 мг аминазина (Делей, Гипиус и Каниг). При поддерживающей терапии употребляются дозировки в 75—150 мг (А. Б. Смулевич и др.).

Трифлупромазин, трифлуорометилпромазин, весприн, адозин, трифлуоропромазин, псиквил, сиквил



Трифлупромазин

хлоралгидрат 10-(3-диметиламинопропил)-2-(трифлуорометил) фенотиазин.

Как видно из формулы, в отличие от аминазина хлор в фенотиазиновом кольце заменен радикалом CF_3 , что способствует гораздо большей силе действия нового препарата. Если при создании пропазина исследователи надеялись избежать отрицательного побочного эффекта от действия аминазина, то при получении трифлупромазина они стремились превзойти аминазин по силе действия. Обладая примерно теми же фармакологическими свойствами, что аминазин и пропазин, по своему терапевтическому действию трифлупромазин примерно в 5 раз сильнее аминазина, а по мнению ряда исследователей [Рюди (Rudi) и др.], он является наиболее активным производным фенотиазина. Ему свойственно адренолитическое и холинолитическое влияние, сильное

антиэметическое и антигистаминное действие, редуцирующее влияние на коразоловые и вызываемые электро-
током судороги.

Однако увеличение силы препарата примерно в
столько же раз усилило его токсический эффект, что
явилось существенным ограничением к его широкому
применению. Правда, при клинических испытаниях три-
флупромазина оказалось, что токсический его эффект
усиливается главным образом за счет экстрапирамид-
ных расстройств, тогда как поражения печени и белой
крови встречаются сравнительно редко, что, возможно,
связано с пока еще небольшим числом исследований.

Из побочных явлений описываются судорожные при-
падки, агранулоцитоз, коллапсы, экстрапирамидные на-
рушения. Эйд описал смертельный исход агранулоцито-
за, возникшего при лечении трифлупромазином, причем
длительное предшествовавшее применение этаперазина
в высоких дозах не вызывало никаких изменений крови.

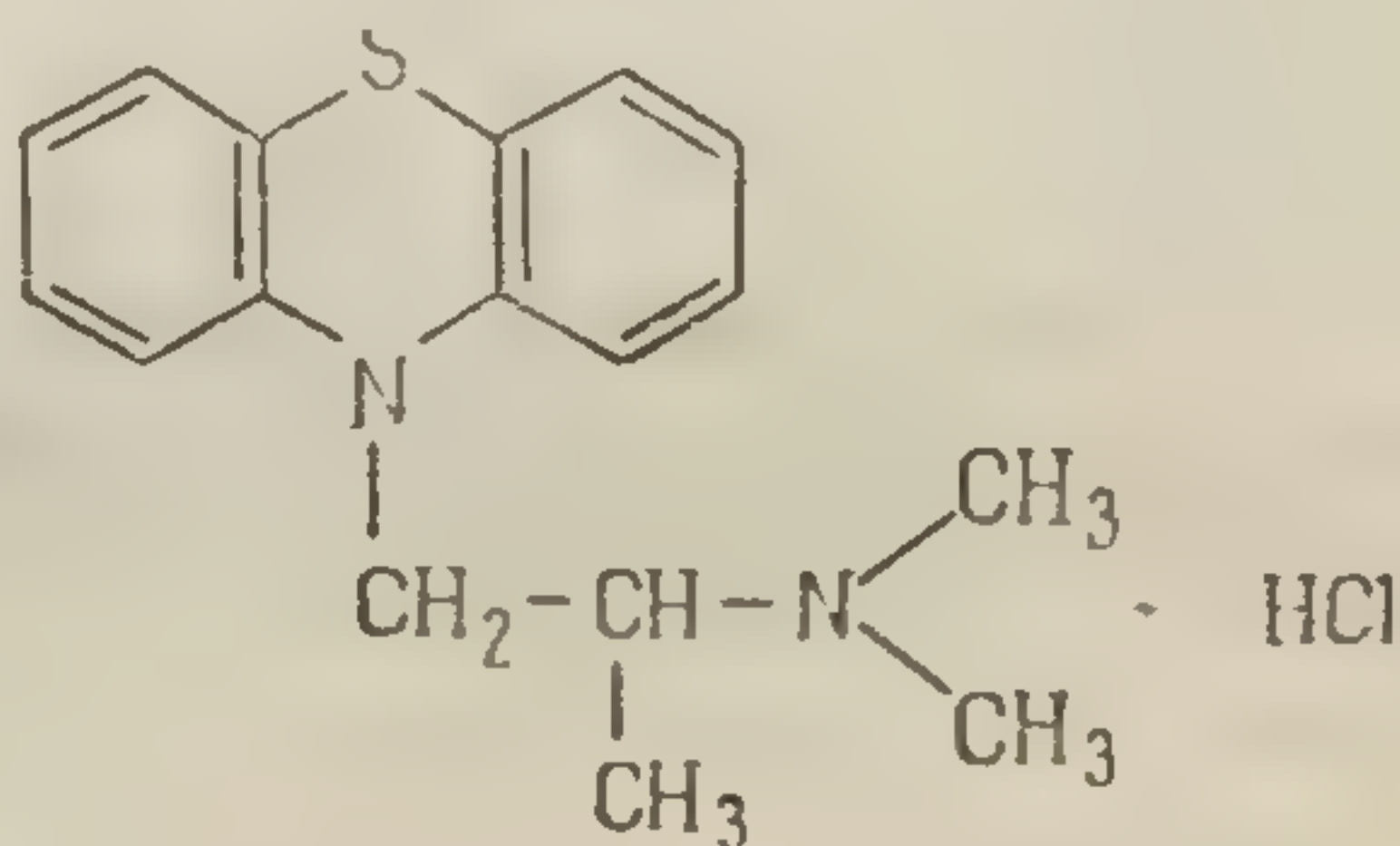
Все эти обстоятельства и определяли возможность
применения трифлупромазина для лечения тех случаев
шизофрении, в которых требуется быстрое вызывание
седативного эффекта (тяжелые состояния возбуждения,
не поддающиеся купированию аминазином) или более
глубокое воздействие на шизофренический процесс
(хронические случаи).

По данным Илема и Санца (Ilem, Sanz), трифлупро-
мазин при острой шизофрении превосходит эффектив-
ность аминазина как по числу ремиссий, так и по их
глубине. У хронических больных лучшие результаты
получены при параноидной и кататонической формах.
Отмечается преимущественное влияние препарата на
двигательные нарушения при маниакальном возбужде-
нии, тогда как мышление и аффект существенно не ме-
няются. Флегель (Flegel) получил улучшение только у
тех больных шизофренией, которые были в стационаре
менее 1 года.

Препарат применяется в дозах 75—100 мг в день
(Гольдман, Азима и др.), максимальная доза, по мне-
нию большинства авторов, равна 400 мг в день [Улет и
Гудрих, Мейерс (Meyers) и Вейнер (Weiner) и др.]. Не-
которые авторы предлагают пользоваться более высо-
кими дозами. Так, Илем и Санц применяли до 1200 мг
в день. Гиппиус и Каниг считают правильным следую-

щее соотношение дозировок: 500 мг аминазина = 1000—1500 мг пропазина = 75—125 трифлупропазина, т. е. соотношение этих препаратов примерно равно 5:10:1.

Дипразин, фенерган, прометазин, пипольфен, атозил, фарган, гиберна-лергиган, проазамин, процит, протазин, промезинамид, протазин, танидил, тиерган, валлергин.



Дипразин

хлоралгидрат 10-(2-диметиламинопропил)-
-фенотиазина.

Данный препарат также следует отнести к слабодействующим производным фенотиазина с алифатической боковой цепью. Он отличается от промазина лишь особенностями строения боковой цепи.

Фармакологические свойства его также весьма сходны с аминазином: седативное действие, усиление действия наркотиков, снотворных, анестезирующих и анальгезирующих средств, гипертонический и противорвотный эффект, умеренное холинергическое влияние.

Особенностью дипразина является его мощное противогистаминное действие, ввиду чего он считается одним из наиболее сильных антигистаминных веществ.

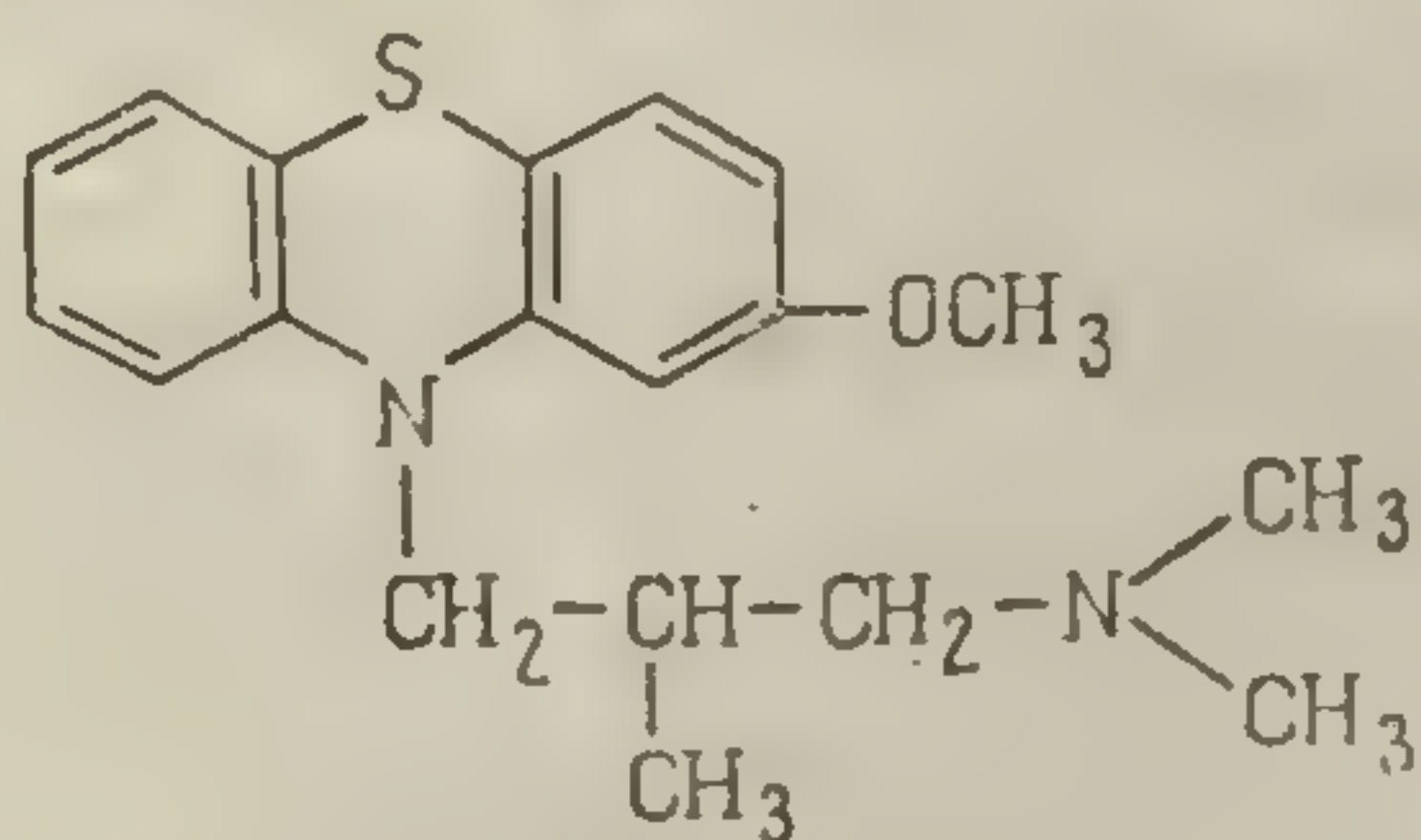
Седативное, нейролептическое действие дипразина настолько слабо выражено, что его применение как нейролептика весьма ограничено при лечении шизофрении. В этом отношении он оказался еще менее эффективным, чем пропазин и ацепромазин. Тем не менее дипразин вошел в психиатрическую практику и его с успехом применяют при лечении шизофрении.

Удачно сочетая в себе сильное противогистаминное действие с седативным, хотя и умеренно выраженным эффектом, дипразин является заменителем аминазина и других фенотиозиновых производных, нередко вызы-

вающих, как известно, тяжелые аллергические состояния. В связи с этим основным показанием применения дипразина при лечении шизофрении являются аллергические состояния, в частности дерматиты, и явления фотосензитивности, протекающие по типу крапивницы.

Как показывает наш опыт, в этих случаях целесообразно, не прекращая лечения аминазином, заменить один из приемов препарата дозой дипразина, равной по величине удвоенной дозе аминазина, при этом учитывают более слабый седативный эффект дипразина. В случаях более тяжелой аллергии или если применение дипразина не дает желаемого результата, следует произвести и замену второй дозы аминазина, а при необходимости полностью перевести больного на лечение дипразином. В результате этого, с одной стороны, сохраняется нейролептический фенотиазиновый эффект, что препятствует ухудшению психического состояния, а с другой — ликвидируется нежелательное побочное действие. В отдельных, более упорных случаях назначение дипразина приходится сочетать с другими антиаллергическими средствами (хлористый кальций, димедрол, этизин и др.). Схема лечения дипразином принципиально не отличается от применения других фенотиазинов. Обычно препарат назначают по 25—50 мг 3 раза в день после еды. Средняя доза 150—300 мг в день. В качестве самостоятельного нейролептического средства дипразин распространения не получил.

Левомепромазин, нозинан, синоган, метоксилевомепромазин, метотримепразин, верактил, дедоран, минозинан, неозин, неурактил, неуроцил, нирван, 7044 RP.



левомепромазин

метокси-3 (диметиламино-3 метил-2 пропил)-
10 фенотиазин.

Этот препарат начал применяться в психиатрии с 1958 г. и быстро получил широкое распространение. Препарат обладает примерно такими же фармакологическими свойствами, какими обладают и остальные фенотиазиновые производные, превосходя аминазин по силе нейролептического действия. Так, его способность потенцировать действие наркотических и анальгезирующих веществ оказалась в 4 раза больше, вызываемый им гипотермический эффект в 3 раза сильнее, чем у аминазина, центральный тормозящий эффект в 2 раза больше, чем у аминазина.

В то же время его холинолитическое действие и, в частности, свойство уменьшать секрецию оказались менее выраженными. Более слабым оказалось также антиэметическое действие. По своим антигистаминным свойствам левомепромазин сходен с дипразином. Кроме того, левомепромазин существенно отличается по своему своеобразному клиническому действию. Изменение химической структуры аминазина способствовало созданию качественно нового вещества. Особенность действия левомепромазина заключается в том, что он обладает выраженным антидепрессивным действием. Известно, что одной из отрицательных сторон действия фенотиазинов, а, пожалуй, и всех остальных нейролептических средств, является их неэффективность в отношении депрессий.

Больше того, при ряде депрессивных состояний в рамках шизофрении фенотиазиновые производные не только не ведут к улучшению состояния больных, но и способствуют затяжному течению депрессий, иногда даже углубляют их, что требует комбинированного лечения с антидепрессантами.

Как показало клиническое исследование левомепромазина, он совмещает в себе нейролептическое и антидепрессивное действие. По данным Дешампа и Мадра (Deschamps, Madre), особенно хороший эффект наблюдался при хронических меланхолических состояниях, не поддававшихся другим видам терапии и, в частности, длительному применению хлорпромазина. К аналогичным выводам приходят и другие авторы, которые подчеркивают эффективность левомепромазина при различных видах депрессивных состояний. Так, Зигвальд, Хенне, Бутье, Раймонде, Кветин (Siegwald, Henne, Bouttier,

Raymondeaud, Quetin) в числе других случаев приводят описание больной с тянувшейся годами тяжелой инволюционной меланхолией, резистентной к другим видам терапии, которая поправилась после длительного лечения (3 месяца) левомепромазином в дозах 350 мг. Ламбер и Револь считают, что левомепромазин обладает наибольшим седативным эффектом по сравнению с другими нейролептиками и особенно показан при тревожных состояниях. На эффективность левомепромазина при затяжных тревожно-депрессивных состояниях у пожилых больных указывают также Ламбер, Бейард, Ашантр (Lambert, Beaujard, Achantre), Латайе, Леборгю, Лебран (Letailleur, LeBorgue, Lebrun), Дебердт (Deberdt) и др. По данным этих и других авторов, наступало улучшение у больных, у которых депрессия сопровождалась не только тревогой, но и бредом; некоторые из них относятся, по-видимому, к шизофрении [Дешамп и Мадре, Пэш, Робин, Руфлон (Puesch, Robin, Langlois, Rufflon), Субра (Subra)]. Интересные клинические данные о применении левомепромазина при лечении циркулярной шизофрении приводит М. С. Зелева.

По мнению ряда авторов, антидепрессивный эффект левомепромазина бывает выражен настолько отчетливо, что превосходит его нейролептическое действие. Так, Дешайе, Лантери-Лаура и Фарегон (Deshaies, Lantegri-Laure, Faregon) говорят о более слабом влиянии препарата на шизофреническую симптоматику (бред, галлюцинации и др.), чем на депрессивные состояния при этом заболевании. Аналогичную точку зрения высказали Латайе и Ле Боргю, Лебран и др. По мнению Анри и Асико (Henry, Assicot), левомепромазин особенно показан при депрессивных состояниях, плохо поддающихся лечению нейролептиками и электросудорожной терапии и тогда, когда имеется «терапевтическая истощаемость вследствие привыкания или резистентности к нейролептикам».

Наряду с этим большинство авторов считает левомепромазин весьма эффективным средством при лечении шизофрении. При этом они обращают внимание на положительные результаты от лечения хронически больных, у которых не наблюдалось улучшения при лечении другими нейролептическими средствами [Бэкер и Торп

(Baker, Thorpe), Телье и Вербизье (Teulie, Verbizier) и др.]. Некоторые авторы [Дешамп, Мадр, Меркерон (Mergeron)] приводят случаи улучшений состояния больных кататонией, не поддававшихся другим видам терапии.

М. С. Зелева описывает хорошие результаты лечения больных шизофренией с периодическими депрессивно-бредовыми приступами.

Методика лечения левомепромазином существенно не отличается от лечения другими фенотиазинами. Средняя суточная доза 200—300—400 мг, в отдельных резистентных случаях может быть повышена до 600—800 мг. В литературе имеются указания о применении дозировок до 1000 мг в день без тяжелых побочных явлений.

Отдельные авторы предлагают начинать лечение небольшими дозами при постепенном повышении доз, а сразу же применять ударные дозы по 150—200 мг и даже, как это рекомендовал Зигвальд, по 300—400 мг в первый день, распределяя их на 6—8 приемов. Оказалось, что такой метод целесообразнее применять и при лечении больных с хроническими депрессивными состояниями. Меркерон предлагает сразу же применять высокие дозы, а снижение доз начинать с 14—15-го дня. Хотя мы и не придерживались такой методики, однако на основании опыта лечения депрессий стимуляторами (см. ниже) есть основание считать, что такое предложение не лишено логики, правда, при значительно более низких инициальных дозах (100—150 мг).

Из других методических указаний следует отметить подчеркиваемую многими авторами необходимость строгого соблюдения постельного режима на протяжении первых 2 дней лечения для предупреждения нередко наблюдавшихся коллапсов.

По данным Дешампа и Мадра, очень хорошие результаты были получены при комбинации левомепромазина и инсулина. Описываются быстрые выходы после одновременного или последовательного комбинирования электросудорожной терапии и лечения левомепромазином. По данным Делея, Деникера и Лемперьер, в затяжных случаях очень хорошие результаты достигаются комбинацией имизина и левомепромазина. Это подтверждают Жиота и Перин (Guyotat, Perrin) и наши

данные. При этом важен подбор индивидуальных оптимальных дозировок обоих препаратов.

По побочному действию левомепромазин не отличается от других производных фенотиазина. Существенных изменений со стороны крови, печени и почек нет. Иногда наблюдается тромбопения, которая хорошо поддается терапии рутином, витаминами и др. Экстрапирамидные явления, чаще возникающие в виде паркинсонизма, при длительном лечении и значительных дозировках выражены менее отчетливо, чем, например, при лечении аминазином, на что обращают внимание ряд авторов (Ламбер, Латайе и др.). Некоторые авторы указывают на меньшую выраженность аллергических реакций. Гипотензивный эффект, сухость слизистых оболочек и другие побочные явления сходны с наблюдаемыми при лечении другими фенотиазиновыми производными. Ламбер и Револь, считая левомепромазин средством, обладающим наиболее отчетливым побочным действием, характерным для фенотиазиновых производных алифатического ряда, указывают, что при его применении особенно резко выражены сонливость, физическая и психическая астения.

Наш опыт лечения шизофрении левомепромазином свидетельствует о его значительной ценности и целом ряде преимуществ по сравнению с другими нейролептическими средствами.

При описании влияния аминазина на депрессивно-параноидную шизофрению подчеркивались отрицательные стороны его действия, заключающиеся в усилении депрессивной симптоматики.

У целого ряда таких больных после длительного и безуспешного применения аминазина или комбинированного лечения аминазином со стимуляторами переход к терапии левомепромазином вызывал улучшение состояния, вплоть до возникновения ремиссий.

При этом следует отметить, что успешные результаты лечения во многом зависят от подбора соответствующих адекватных дозировок. В одних случаях терапевтический эффект наступает при применении сравнительно высоких доз (400—600 мг в день), в других, наоборот, после длительного безуспешного лечения высокими дозами улучшение наступало после снижения препарата до 200—300 мг в день. Представляют интерес также

случаи «отставленных» ремиссий, возникающих спустя некоторое время после отмены лечения левомепромазином.

Другая особенность динамики процессов улучшения при лечении депрессивно-параноидной формы заключалась в том, что у целого ряда больных в процессе лечения удавалось наблюдать неравномерное уменьшение бредовой или депрессивной симптоматики. В этих случаях целесообразным оказывалось усиливать отдельные стороны его действия путем проведения комбинированной терапии. Так, если, несмотря на настойчивое применение левомепромазина, в состоянии больного сохранялись бредовые идеи и галлюцинации, что свидетельствовало о недостаточном антипсихотическом действии препарата, было целесообразно добавлять аминазин. При постоянном контроле за состоянием больного и установлением адекватных дозировок удавалось достигать хороших результатов.

С другой стороны, у тех больных, у которых преобладали заторможенность и депрессия, т. е. оказывалось недостаточным антидепрессивное действие препарата, было необходимо добавление имизина с соблюдением выше приведенных предосторожностей. Соотношение доз обоих препаратов также должно быть индивидуальным. Так, у отдельных больных оно составляло 100—200 мг левомепромазина и 75—100 мг тофранила.

Естественно, что применение левомепромазина не должно ограничиваться лечением только депрессивно-параноидной шизофрении, когда эффект препарата обнаруживается наиболее отчетливо. Весьма хорошие результаты получены и при лечении больных с такими видами шизофренических депрессий, которые сочетаются с бредом и галлюцинациями, как это бывает при циркулярной и параноидной формах. Так, М. С. Зелева отмечает особенно высокую эффективность препарата у больных шизофренией с наличием ажитированной депрессии.

Согласно наблюдениям Л. Г. Эфендиевой, наиболее эффективно лечение депрессий, протекавших с тревогой, ажитацией. Чем более выражено возбуждение, сочетавшееся с депрессией, тем отчетливее обнаруживается терапевтический эффект левомепромазина. И, наоборот, чем

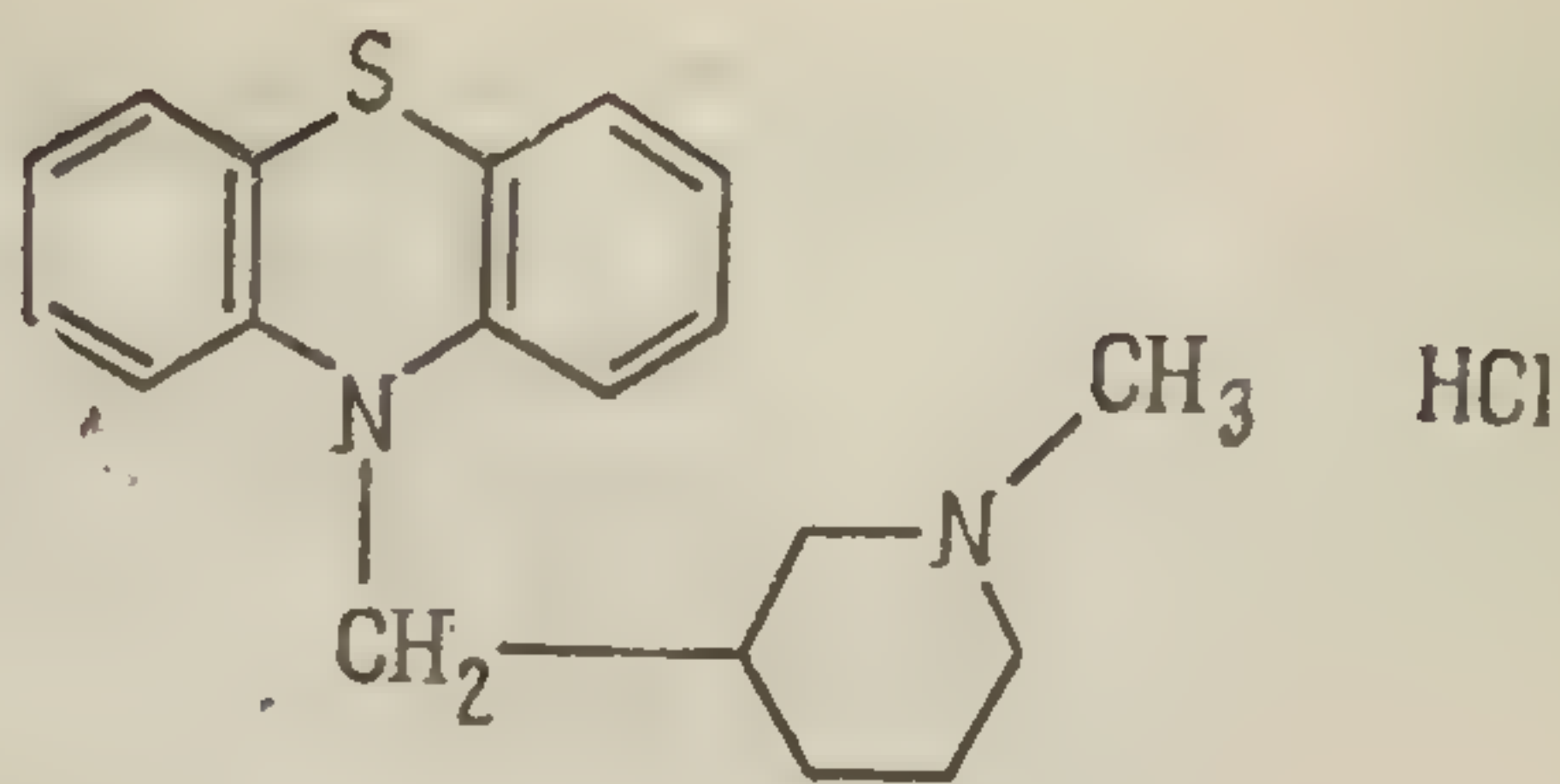
более типична депрессия в отношении ее близости к «эндогенной» с выраженной заторможенностью, тем менее успешным оказывается лечение, приводящее в большинстве случаев к усилению заторможенности. Депрессия хотя и теряет свою яркость, приобретает монотонный, однообразный, стертый, «матовый» характер. Хорошие результаты получены у больных с альтернирующим типом течения в рамках циркулярной шизофрении или маниакально-депрессивного психоза: левомепромазин, ликвидируя депрессию, не вызывает перехода в маниакальное состояние, как это наблюдалось при лечении антидепрессантами; и, наоборот, маниакальные явления подвергаются обратному развитию без перехода в депрессию, что часто наблюдается при лечении аминазином.

Другая важная особенность левомепромазина заключается в его резко выраженном седативном действии, благодаря чему удается сравнительно быстро купировать различные виды возбуждения, не поддававшиеся лечению другими нейролептиками, включая стелазин, галоперидол и др. (Л. Г. Эфендиева). При этом, особенно при галлюцинаторно-бредовом возбуждении, удается наблюдать своеобразное расщепление клинической картины: больные спокойно, иногда равнодушно рассказывают о своих переживаниях, которые существенно не изменялись, несмотря на упорное лечение. Таким образом, будучи одним из наиболее сильных седативных средств, обнаруживая мощный нейролептический эффект (по Делею), левомепромазин обладает сравнительно слабым антипсихотическим действием.

И, наконец, еще одним ценным свойством препарата является его сильное снотворное действие, выявляющееся даже в малых дозах.

б) Производные фенотиазина с боковой цепью, частично включающей пиперазиновое кольцо (пиперидиновые производные)

Первым представителем этой подгруппы является применяющийся с 1955 г. мепазин, пакатал, пактал, лакумин, пеказин



Мепазин

гидрохлорид 10-(N-метил-3-пиперидилметил)
фенотиазин.

Будучи одним из первых дериватов фенотиазина, не имеющих (как и пропазин) атома хлора, мепазин, по мнению авторов, предложивших его применение в психиатрической практике, не должен был обладать свойственным аминазину побочным действием. Фармакологическое и клиническое изучение препарата показало, что в отличие от аминазина он обладает сильным холинолитическим эффектом, не только не вызывает паркинсонизма, но обладает антипаркинсоническим эффектом, не вызывает ортастатических коллапсов и кожных аллергических реакций, хотя ряд других побочных явлений сохраняется (сухость во рту, запоры, расстройства аккомодации, агранулоцитоз и др.).

В то же время мепазин, как и пропазин, не оправдал возлагающихся на него надежд, так как при лечении шизофрении по своей клинической эффективности оказался значительно слабее аминазина [Ломас, Рюди, Химвич и Ташер (Tascher), Кэтэл, Денбер, Симпсон, Клайн и Джекобс и др.].

Вместе с тем оказалось, что комбинированное лечение больных шизофренией сочетанием мепазина с аминазином дало лучшие результаты, чем лечение этими препаратами каждым отдельно, а это, по мнению авторов, связано с их синергическим влиянием друг на друга [Боус и Браун (Bowes, M. Braun)].

На интересную клиническую особенность действия мепазина указывает Бенет (Bennet): у больных пикников наблюдался более быстрый эффект при лечении мепазинном, тогда как у астеников лучшее лечебное дейст-

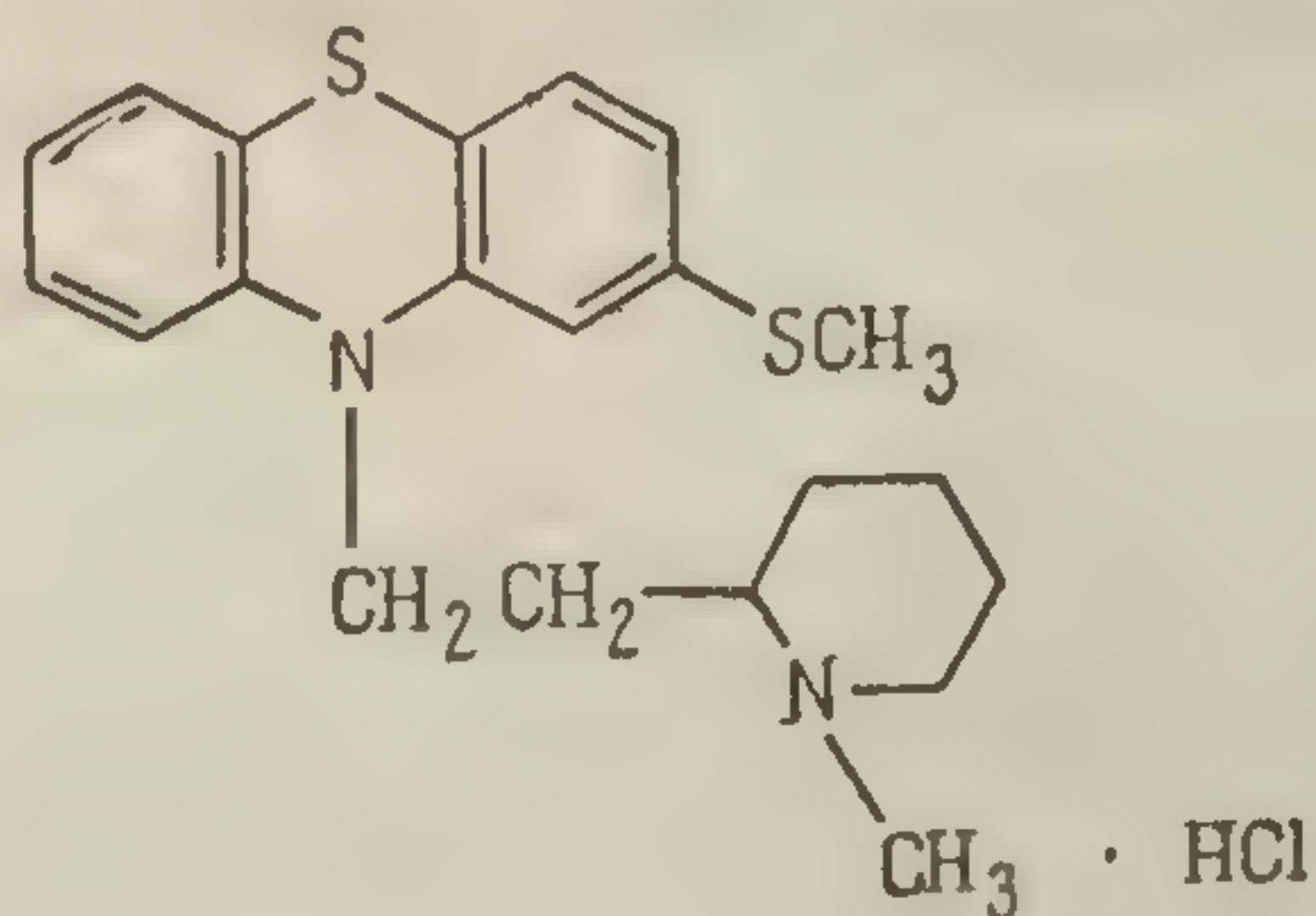
ание оказывал аминазин («альтернатива Пикник — Пакатал, Астеник — Аминазин»).

Таким образом, место мепазина в ряду других фенотиазиновых производных, применяемых для лечения шизофрении, ограничивается главным образом возможностью его комбинированного лечения с аминазином. При этом учитывается, с одной стороны, его синергизм с аминазином, с другой — меньшая выраженность экстрапирамидных явлений, что позволяет избежать этого отрицательного побочного действия аминазина у больных с повышенной чувствительностью к нему.

Весьма интересные данные по этому поводу были опубликованы Дарлинг (Darling), согласно которым мепазин устраняет паркинсонизм и другие побочные явления, вызываемые фенотиазиновыми производными. В случаях, когда лечение метеразином (компазином) вызывало экстрапирамидные явления, уменьшение дозировки метеразина и добавление эквивалентного количества мепазина быстро приводило к ликвидации паркинсонизма. При этом ни у одного из таких больных не отмечалось также возникновения депрессий.

Средние дозы препарата, по данным Клайна и Джэкобса, 200—300 мг в день и выше.

Мелларил, меллерил, тиоридазин, маллорол, ТР-21.



Мелларил

хлоралгидрат 2 — метилмеркапто-10-[2-(N-метил-2-пиперидил)-этил] фенотиазина.

Синтез данного препарата, так же как предшествовавшего, явился выражением попыток найти вещество

менее токсичное, чем аминазин, но не уступающее ему в эффективности. По фармакологическим свойствам препарат отличается от остальных фенотиазиновых производных тем, что не вызывает заметной гипотермии, каталептического действия у животных выражено незначительно (в 9 раз слабее, чем при применении аминазина). Мелларил не обнаруживает также антигистаминного, холинолитического и антиэметического действия, его адреналитический эффект выражен нерезко.

По данным Тэшлера и Чарлетти (Taeschler, Cerletti), действие мелларила на экспериментальных животных отличается от остальных фенотиазиновых производных тем, что торможение эмоциональных реакций преобладает над торможением моторики. Первые клинические исследования мелларила показали, что он выгодно отличается от других менее токсичных фенотиазинов (пропазин, ацепромазин, мепазин) тем, что сочетает сравнительно слабое побочное действие с относительно большей эффективностью [Тэшлер, Чарлетти, Рэми (Remy)].

Последующее клиническое изучение препарата на большом числе больных с различными вариантами шизофренического процесса [Ризер, Гайраль, Стерн и Тюрин (Riser, Gayral, Stern, Turin), Делей, Пишо, Лемперьер и Элизальд (Delay, Pichot, Lempriere и Elissalde), Барса и Сондерс (Barsa и Saunders), Холистер и Макдональд (Hollister и Mac Donald), Кинросс — Райт, Азима (Azima)] подтвердили это мнение.

Однако, обладая меньшим числом побочных явлений, мелларил оказался по силе нейролептического действия слабее аминазина, что особенно отчетливо выявилось при лечении острых шизофренических состояний, при которых купирующий седативный эффект был выражен незначительно. Однако при лечении хронических случаев, требующих длительной терапии, особенно у больных, у которых ранее наблюдались осложнения при лечении другими дериватами фенотиазина, преимущества мелларила были несомненными. По данным Каке и Гесса (Khakee, Hess), применение мелларила способствовало тому, что через 72 часа после начала лечения исчезали все экстрапирамидные симптомы, которые были резко выражены у больных при предшествовавшем применении других фенотиазинов. Экстрапирамидные симптомы обнаруживались у больных при

сравнительно высоких дозах (600—2000 мг в сутки), тогда как при обычных дозировках (400—500 мг) наблюдались лишь такие побочные явления, как сухость во рту, головокружения и др.

В последнее время публикуются все новые данные, говорящие о терапевтической ценности мелларила. При сравнительной оценке нейролептического эффекта сильнотетрациклического стелазина и мелларила, произведенной Хьюге (Hughes) в пропорциональных дозах (1 мг стелазина соответствует 20 мг мелларила) на 126 больных хронической шизофренией двойным слепым методом, существенной разницы в действии и побочных экстрапиримидных явлениях обнаружено не было. Кинросс-Райт считает, что мелларил оказывает такое же действие, как и аминазин. По данным Берцела (Bergel), получившего хорошие результаты лечения в 11 случаях хронической шизофрении, особых побочных явлений, за исключением сонливости, не наблюдалось, несмотря на применение таких доз, как 400—1000 мг в день и 200—400 мг поддерживающей терапии при общей продолжительности лечения 2 года.

По мнению большинства исследователей, мелларил является наиболее распространенным препаратом, употребляющимся при длительной поддерживающей терапии и в качестве заменителя других производных фенотиазинового ряда в случаях, протекающих с осложнениями. Дозы мелларила 400—600 мг в день, максимальная 800—1000 мг в сутки (Кинросс-Райт рекомендует дозы — до 2400 мг в день). Холистер, Трауб (Traub) и Прусмак (Prusmack) получили хорошие результаты у хронических, резистентных к другим видам терапии больных при следующей методике: начальная доза по 50 мг 3 раза в день повышалась по 100 мг каждые 4 дня до 1600 мг в день. На этом уровне терапия проводилась не менее 3 недель, затем дозы снижались до 400—600 мг. Общий курс терапии продолжался 4 месяца.

в) Производные фенотиазина с боковой цепью, включающей пиперазиновое кольцо (пиперазиновые производные)

В последние годы психиатрическая практика обогащается новыми производными фенотиазина, главным образом за счет пиперазиновых дериватов. Особенность

их строения заключается в том, что стоящий в конце боковой цепи азот включается в пиперазиновое кольцо.

Общим для этой подгруппы является более сильное и быстрое действие, сочетающееся, однако, с более выраженными экстрапирамидными побочными явлениями при относительно меньшей токсичности для крови и печени.

Как уже указывалось при описании аминазина, этому препарату, как и другим производным с алифатической боковой цепью, свойствен главным образом седативный, затормаживающий «собственно нейролептический» эффект. Эта сторона действия пиперазиновых производных выражена менее отчетливо. Хотя они успешно применяются для купирования состояний возбуждения, однако их седативное действие проявляется иначе. Свойственной аминазину фазы заторможенности, сонливости не отмечается так же, как и характерной эмоциональной «блокады» в виде нивелированности и однообразности аффекта.

В общем, вопреки мнению многих зарубежных исследователей, оказалось, что по своему купирующему влиянию на состояние возбуждения пиперазиновые производные не оказались более эффективными, чем, например, аминазин, а некоторые из них, как, например, мажептил, обнаружили отчетливое растормаживающее действие.

Однако их воздействие на психопатологическую симптоматику (антипсихотическое действие) оказалось значительно более глубоким, чем при лечении аминазином. Это особенно отчетливо выявлялось при лечении больных, ранее на протяжении многих лет безуспешно получавших аминазин и в хронических случаях со значительной давностью процесса.

Иным оказалось и неврологическое побочное действие. Наряду с акинето-гипертоническими явлениями в виде паркинсонизма, нередко проявляющегося значительно более интенсивно, чем при лечении аминазином, более частыми оказались акатизия и дискинетические расстройства. Наглядной иллюстрацией такой сравнительной оценки могут быть статистические данные, приведенные Фрейханом (1959) в таблице, в которой в процентах сравниваются экстрапирамидные явления.

Система
Психическая
Двигательная
Акатизия

Из более 30
Гольдмана (С)
введены в про

Препар

Синдром

Число больных
Паркинсонизм
Акатизия
Дискинезия

И, наконец
о большом ч
экстрапирам

Амина
Метер
Трифл
Дарта

Кроме то
ных оказал
действия бл
зинового кол
и принципа
действия, что
аминазину в
ских проявл
евания, чем
должного вн
стях будет с

Препарат Синдром	Аминазин	Трифлу- промазин	Метеразин	Стелазин	Этаперазин
Паркинсонизм	14,5	16,0	58,8	46,2	40,9
Дискинезия	4,3	16,0	11,8	20,0	22,7
Акатизия	—	12,0	19,1	12,3	9,1

Из более поздних данных можно указать на работу Гольдмана (Goldman, 1961). (Сведения в таблице приведены в процентах.)

Препарат Синдром	Амина- зин	Стел- лазин	Мете- разин	Мажеп- тил	Этапе- разин	Флуфе- назин	Проке- тазин
Число больных	2 171	842	954	272	740	792	227
Паркинсонизм	32,1	45,8	37,7	26,5	35,4	32,7	14,1
Акатизия	3,4	6,8	6,9	10,3	5,0	6,1	4,9
Дискинезия	0,9	1,4	2,9	2,6	1,6	3,2	3,2

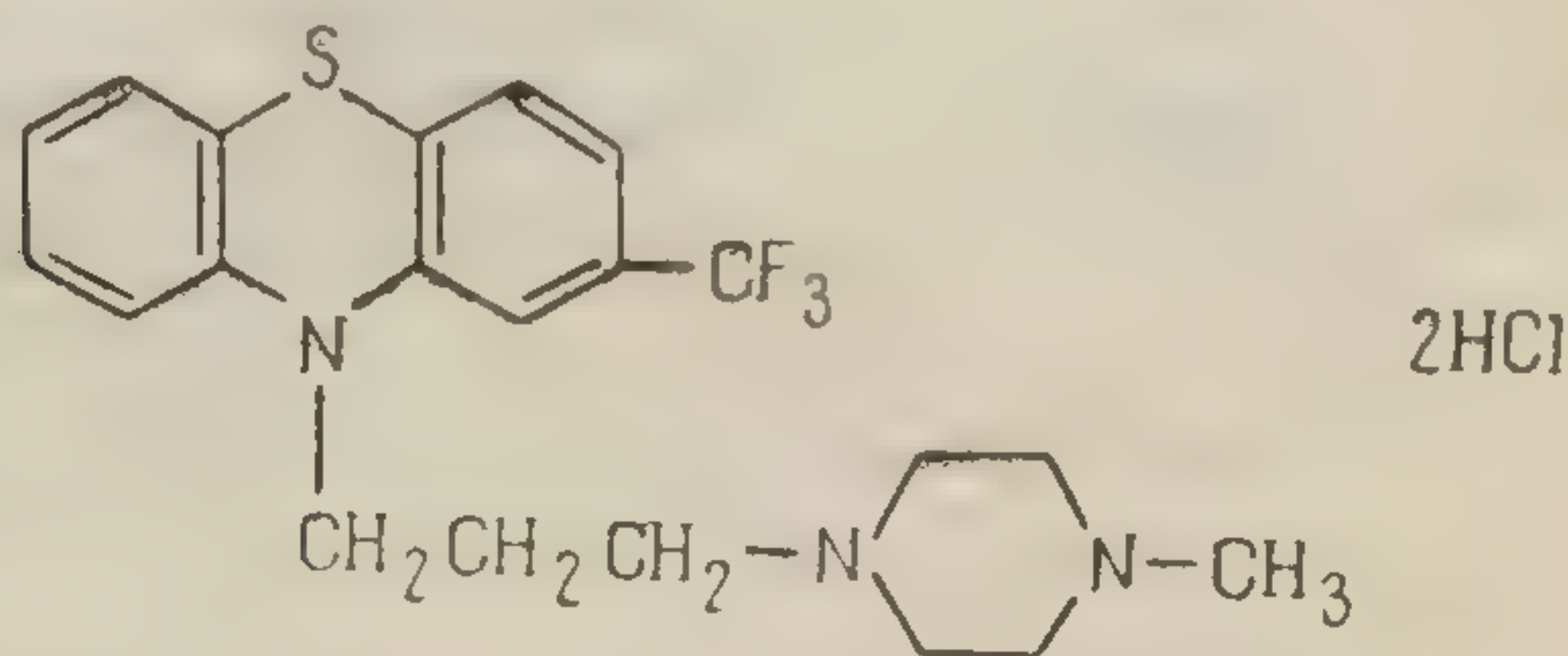
И, наконец, по Эйду, который располагает данными о большом числе больных, сравнительное количество экстрапирамидных нарушений вообще составляет:

Аминазин	35 %	Этаперазин	36 %
Метеразин	45 %	Стелазин	60 %
Трифлупромазин	36 %	Флуфеназин	52 %
Дартал	44 %		

Кроме того, типичным для пиперазиновых производных оказалось не только количественное усиление их действия благодаря включению в их структуру пиперазинового кольца и иной характер побочных явлений, но и принципиально новые особенности их клинического действия, что выразилось во многом противоположном аминазину влиянии как на динамику психопатологических проявлений в процессе терапии и течении заболевания, чему в зарубежной литературе не уделено должного внимания. Подробнее об этих закономерностях будет сказано при описании отдельных препаратов

и в первую очередь стелазина, поскольку, как показало сравнительное изучение ряда пиперазиновых производных в клинике (стелазин, мажептил, метеразин, этаперазин), стелазин является типичным представителем этой группы соединений.

Стелазин, трифлуороперазин, трифтазин, трифлуорометилперазин, терфлюзин, эсказин, эсказинил, ятроневрал, SKF-5019



Стелазин

10-[3-(1-метил-4-пиперазинил)-пропил]2-трифлуорометилфенотиазин дигидрохлорид.

Фармакологически стелазин существенно не отличается от других пиперазиновых производных фенотиазина, однако в отличие от аминазина он имеет более слабое холинолитическое действие. По сравнению с аминазином он в большей степени обладает способностью вызывать кататоноподобные состояния у животных и угнетать их произвольную активность, обнаруживает менее выраженное антигистаминное действие, меньшее потенцирование барбитуратов и противорвотное действие (Тедеша, Спенсер и др.).

В настоящее время в ряде зарубежных стран (Англия, США) стелазин является наиболее распространенным из пиперазиновых производных фенотиазинового ряда. Авторы, изучавшие действие стелазина, подчеркивают быстрое его действие, благодаря чему купирующий эффект при состояниях шизофренического возбуждения наступает значительно быстрее, чем это имеет место при лечении другими фенотиазинами. По данным Кинросс-Райта, стелазин по силе действия в 10 раз пре-

восходит аминазин. Фрейхан, Васконцелос (Vasconcellos) и многие другие авторы считают его самым сильным из фенотиазиновых производных, превосходящим по силе действия метеразина в 10 раз (6—9 мг стелазина соответствует 60—90 мг метеразина).

Особенно ценным свойством стелазина является его способность оказывать влияние на течение хронической шизофрении, резистентной к другим фенотиазиновым производным. По мнению Мадгвика, Мак Нила и соавторов (Madgwick, McNeill), Крузе (Kruse), Резникова, Эрдоса, Хилинпера (Reznicoff, Erdos, Hillinger), Фрида (Freed) и многих других, при лечении стелазинном возникали ремиссии у больных шизофренией, в течение многих лет считавшихся неизлечимыми. Терапевтическая эффективность его оказалась во много раз больше, чем эффективность других производных фенотиазина, особенно в случаях, протекающих с преобладанием бредовых и галлюцинаторных явлений (Р. А. Наджаров, Ю. С. Юмашева, Л. Е. Гальперина и Г. М. Молчанов).

Из отдельных сторон клинического применения стелазина следует указать на данные Крузе относительно особо благоприятного воздействия стелазина на галлюцинаторные явления при шизофрении: из 120 лечившихся больных через 4 недели терапии (до 80—120 мг в день) у 74 больных отсутствовали галлюцинации. На это же указывают Мадгвик, Мак Нил, Дрейвер, Престон, Макдональд и Уотс (Mac Donald, Watts).

А. Т. Маслиев, Л. Г. Урсова, В. М. Дегтярева и В. Д. Орбачевская говорят о хорошем влиянии стелазина на навязчивости при шизофрении.

Проявлением общей закономерности при клиническом применении данного препарата явилось усиление побочного эффекта одновременно с увеличением силы его действия. По данным большинства авторов, по частоте вызываемых стелазинном экстрапирамидных расстройств он стоит на одном из первых мест в ряду других производных фенотиазина.

Важно отметить, что другие осложнения, особенно гепатиты и агранулоцитоз, встречаются гораздо реже, чем, например, при лечении аминазином, а это является несомненно положительным свойством препарата, если учесть подчеркиваемую почти всеми авторами обратимость экстрапирамидных явлений при снижении доз и

их меньшую выраженность при применении антипаркинсонических средств (Эйд и др.).

Существует целый ряд методик лечения стелазинном. Общим является мнение авторов о том, что, исходя из силы действия препарата, соотношение доз с аминазином примерно составляет 1 : 10, т. е. 10 мг стелазина соответствуют 100 мг аминазина. Васконцелос предлагает начинать лечение с 5 мг в день, постепенно повышая суточные дозы до 30 мг (по 10 мг в 3 приема). На этом уровне лечение продолжалось около 4 месяцев, затем в течение 3 недель лечение проводилось в дозе 60 мг в день, после чего дозы вновь снижали до 30 мг в день и лечение проводилось еще в течение 3 недель. Затем дозы снижали до 15 мг и через 3 недели проводилось окончательное снижение доз и переход к поддерживающему лечению. При этой методике, по данным автора, экстрапирамидные симптомы были выражены минимально, а в дозах 30 мг в день они вообще не отмечались. На таком же уровне было получено большинство улучшений в состоянии больных. Если по этой методике, как и по множеству других, стремятся исходить из стандартизации лечения, то ряд авторов говорит о необходимости индивидуализировать его. На это указывает Резников, рекомендуя дозы до 40 мг, причем максимум улучшений им был получен на уровне 20 мг в сутки. Эрдос и Килингер давали больным до 70 мг препарата в день. Барса и Кляйн применяли до 30 мг 4 раза в день, но предпочитали средние дозы 60—80 мг в день.

Интересную методику предложил недавно Робертс (Roberts), который с целью уменьшения побочных явлений рекомендует вводить всю дневную дозу стелазина (10—45 мг, в среднем 25 мг) однократно в вечерние часы. Из 36 леченых больных только у 14% был получен экстрапирамидный эффект. Такой низкий процент автор объясняет тем, что наибольшая выраженность экстрапирамидных явлений приходится на время ночного сна, что связано с уменьшением их интенсивности. Возможно, столь успешные результаты объясняются тем, что в числе лечившихся преобладали мужчины (82 из 86), у которых, как известно, реже наблюдаются экстрапирамидные явления. Тем не менее это предложение заслуживает внимания и нуждается в проверке.

Фогт получил хорошие результаты при лечении хронических апатических больных шизофренией комбинацией стелазина (40 мг в день) с парнатом (30 мг в день).

Наиболее оправданной методикой лечения стелазин-ом, по нашим данным, является необходимость постепенного повышения доз, начиная с 5 мг в день, при этом темп увеличения доз, их максимальный уровень, продолжительность терапии, методика снижения доз, показания к прекращению терапии и характер поддерживающей терапии — все это должно быть строго индивидуализировано и основываться не только на особенностях психического состояния больных, но и на том, как реагируют на лечение больные. К стелазину могут быть отнесены все соображения по поводу методики лечения аминазином. Необходимо более быстро повышать дозы при повторных курсах терапии, учитывая возможность «привыкания» (хотя и не столь отчетливо выраженного, как при лечении аминазином); применять более высокие дозы (до 100—120 мг при хорошей переносимости) и длительную терапию (до нескольких месяцев) в хронических случаях. Также целесообразно осторожное снижение доз во избежание ухудшения состояния после быстрого прекращения лечения. Методические указания по поводу поддерживающей терапии аминазином при различных формах шизофрении могут быть полностью применены к стелазину, однако с учетом большей силы его действия и возможности развития побочных явлений.

Поскольку стелазин является наиболее зарекомендовавшим себя и типичным представителем пиперазинового ряда фенотназиновых производных и получил наиболее широкое распространение во многих странах, нам представляется целесообразным остановиться подробнее на клиническом опыте его применения, как это было сделано выше в отношении аминазина.

Мнение о наибольшей эффективности стелазина, как и других нейролептических средств, при параноидной форме шизофрении общепризнано, на что указывают почти все зарубежные авторы и советские исследователи, занимавшиеся этим вопросом (Р. А. Наджаров, В. М. Банщиков, Ю. С. Юмашева, Г. М. Молчанов, Л. Е. Гальперина). Согласно нашим данным, при острой

параноидной шизофрении симптоматическое действие стелазина, используемое для купирования возбуждения, обнаруживает отличия от седативного эффекта аминазина, что проявляется прежде всего в незначительной выраженности таких свойственных аминазину явлений, как заторможенность, сонливость, апатичность, хотя довольно быстро выявлялась нормализация всей клинической картины. Общее успокаивающее действие стелазина оказалось не меньшим, чем аминазина за счет ослабления остроты бредовых идей и галлюцинаций, что позволяет думать о более глубоком воздействии на патологический процесс, выходящий за пределы симптоматического воздействия на психомоторное возбуждение.

Другая существенная особенность действия стелазина заключается в том, что процесс улучшения в состоянии больных выражен более отчетливо: раз начавшись, обратное развитие симптоматики, как правило, прогрессировало, затяжных состояний неполного выхода из психоза, что характерно для аминазина, обычно не наблюдалось.

Преимущества стелазина выявились и при лечении непрерывно протекающих параноидных состояний. У этих больных действие стелазина прежде всего отличалось от влияния аминазина тем, что было направлено не столько на аффективные нарушения, сколько на основную симптоматику психоза — на бред и галлюцинации.

При хронически протекающих параноидных состояниях с многолетней давностью процесса, часто резистентных к другим видам терапии, в том числе к длительной аминазинотерапии, при упорном лечении стелазинном удавалось достигать значительных степеней дезактуализации галлюцинаторно-бредовых явлений, позволявших выписывать больных из стационара после многолетнего пребывания.

Хотя при параноидальной шизофрении, несмотря на длительное применение высоких доз стелазина, не удавалось, как правило, получить ремиссию с критическим отношением к содержанию бреда, тем не менее и в этих случаях можно было наблюдать гораздо более глубокое воздействие на систематизированный бред в отношении его дезактуализации и «инкапсуляции».

В такой же степени это относится и к парафреническим состояниям и к вариантам параноидной шизофрении,

Эффект
за. Аминазин
ствит. Аминазин
твора. Аминазин
исследования
лина. Аминазин
тивных. Аминазин
галлюцинаций.
Особенность
лечения. Аминазин
ся в том, что
блюдается усиление
отмечается актуализация
в появлении житейской
двигательной активности
обратным развитием
зом, применением
отчетливо выявлено
только не оказывало
процесса и глубокие
вые явления психоза
активизирующими
Это свойство
при клиническом
и вялотекущей
длительного лечения
и апато-абулического
аминазину. На
воздействием
матику обнаружива
шее влияние
ранее выявленных
ливо выявилось
него применение
казали исследователи
Л. Г. Урсовой,
стелазин обнаружил
нии навязчивости
для вялотекущих
При лечении
реже встречаются
да из онейроидных
лечении аминази
8 № заказа 475

протекающим с преобладанием вербального галлюциноза. Хотя данные авторов о якобы избирательном действии стелазина на слуховые галлюцинации и не подтвердились, однако, как показали наши данные, а так же исследования О. П. Вертоградовой из клиники С. Г. Жислина, стелазин оказывается одним из наиболее эффективных препаратов, воздействующих на вербальный галлюциноз.

Особенность клинического действия стелазина при лечении кататонической формы шизофрении заключается в том, что в отличие от аминазина обычно не наблюдается усиления ступорозных состояний. Наоборот, отмечается активизация этих больных, выражающаяся в появлении живых мимических реакций, уменьшении двигательной заторможенности, а в отдельных случаях и обратным развитием ступорозных явлений. Таким образом, применение стелазина при ступорозных состояниях отчетливо выявило, что он в отличие от аминазина не только не оказывает затягивающего влияния на течение процесса и глубже действует на галлюцинаторно-бредовые явления при параноидной форме, но и обладает активизирующим действием.

Это свойство стелазина нашло свое подтверждение при клиническом изучении особенностей терапии простой и вялотекущей шизофрении. У таких больных в процессе длительного лечения не отмечалось нарастания вялости и апато-абулических явлений, как это было свойственно аминазину. Наряду со сравнительно более интенсивным воздействием стелазина на психопатологическую симптоматику обнаружилось также его известное стимулирующее влияние в отношении повышения активности у ранее вялых бездеятельных больных, что особенно отчетливо выявилось на фоне предшествовавшего многолетнего применения аминазина. С другой стороны, как показали исследования А. Г. Амбрумовой, А. Т. Маслиева, Л. Г. Урсовой, В. М. Дегтяревой и В. Д. Орбачевской, стелазин обнаружил высокую эффективность при лечении навязчивостей и других симптомов, характерных для вялотекущей шизофрении.

При лечении периодической шизофрении стелазин менее часто встречается затяжные состояния неполного выхода из онейроидного приступа, как это имело место при лечении аминазином. Обнаружилось эффективное «до-

лечивающее» действие препарата у больных, у которых в процессе аминазинотерапии эти состояния возникли. Уже на протяжении первой недели лечения стелазинотом отчетливо выступали особенности его влияния на психику и поведение больных: заметно уменьшалась заторможенность, ранее безразличное полусонное выражение лица сменялось живыми мимическими реакциями, появлялся блеск глаз, улучшалось настроение, больные становились заметно активнее, энергичнее. В значительном числе случаев тянувшиеся месяцами в процессе аминазинотерапии однообразные монотонные состояния неполного выхода из онейроидного приступа оказывались достаточно успешно поддающимися интенсивной терапии стелазинотом в течение нескольких недель, после чего развивалась хорошая ремиссия. Возможно, что в этих случаях сказывалось не только более сильное действие препарата, но и переход к новому препарату после «привыкания» к аминазину. В тех случаях, когда лечение приступа онейроидной кататонии начиналось сразу со стелазина, обратное развитие психопатологической симптоматики шло, как правило, быстрее и последовательнее, а общая продолжительность приступа оказывалась меньшей, чем при применении стелазина после аминазинотерапии. При этом следует однако, заметить, что при повторных курсах терапии стелазинотом этих больных также отмечается некоторое уменьшение эффективности, что позволяет и в данном случае ставить вопрос о возможности «привыкания» к препарату, хотя и менее резко выраженному по сравнению с аминазином.

Более эффективным оказался стелазин и у больных при сочетании в клинической картине галлюцинаторно-бредовых и аффективных расстройств, т. е. при циркулярной и депрессивно-параноидной шизофрении.

Прежде всего обнаружилась незначительная выраженность побочного депрессивного действия препарата и его способности усиливать и затягивать депрессивные состояния.

Хотя стелазин и не обладает, как, например, левомепромазин, антидепрессивным действием, тем не менее благодаря своему активирующему влиянию он с успехом применяется при лечении состояний, протекающих с депрессией, что особенно важно в неблагоприятных случаях депрессивно-параноидной шизофрении. В тех

случаях, когда требовалось усилить воздействие на галлюцинаторно-бредовую симптоматику еще и антидепрессивным влиянием, хорошие результаты достигались комбинированным лечением стелазинном и имизинном.

Итак, как показывает клиническое изучение действия стелазина, характеристика его только как более сильного нейролептического средства, как это делает большинство зарубежных авторов, оказывается недостаточной. По своим седативным свойствам он, видимо, не имеет существенных преимуществ перед аминазином, однако его антипсихотический эффект оказывается более значительным. Вместе с тем стелазин обладает рядом существенных особенностей, знание которых помогает более целесообразно использовать его при лечении отдельных форм шизофрении и состояний в пределах этих форм.

Главная особенность действия стелазина состоит в сочетании нейролептического действия не с тормозными явлениями, как это имеет место у уже рассмотренных фенотиазиновых производных, а с выраженным стимулирующим эффектом, что особенно отчетливо проявляется в начале терапии при повышении доз и применении сравнительно небольших доз. При длительном лечении и применении высоких доз стимулирующее действие обычно выражено не столь отчетливо — начинает преобладать нейролептическая сторона действия.

Характер побочных явлений, вызываемых стелазинном, так же свидетельствует о ряде отличий. О таких «психических» побочных проявлениях, как стимулирующее, активирующее влияние, уже упоминалось. Следует добавить также отчетливо наблюдаемое, особенно в начале терапии, отсутствие не только депрессивного фона настроения, как это характерно для непиперазиновых производных, но и вообще субъективного чувства подавленности, заторможенности, тяжести в голове и других жалоб, столь часто предъявляемых больными, получающими аминазин. Наоборот, в подавляющем большинстве случаев больные при переводе их с лечения аминазином на стелазин в первые же дни заявляли о том, что у них «прояснилось в голове», «стало легче думать», «уменьшилась тяжесть», «появилась энергия». Даже в тех случаях, когда у больных развивался паркинсонизм, он чаще протекал не с депрессией и психи-

ческой заторможенностью, а скорее с тревожным аффектом, сочетающимся с мышечной акинезией и гипертонией. Другим весьма частым побочным действием стелазина, как и всех пиперазиновых производных, является акатизия, реже встречающаяся при лечении аминазином и его аналогами. Выражается она в стремлении, часто с трудом преодолимом, совершать движения, особенно в нижних конечностях, необходимостью часто менять положение тела, что сами больные называют мышечным беспокойством. И в этих случаях психический компонент экстрапирамидного нейролептического синдрома носит не столько депрессивный характер, хотя настроение было, как правило, пониженным, сколько характеризовался выраженной тревогой, нетерпеливостью, беспокойством. Интересно, что наряду с применением антипаркинсонических средств (артан) эти состояния часто успешно купировались аминазином, что служит еще одним доказательством различий в механизмах действия этих двух препаратов.

Важным явилось свойство препарата оказывать активирующее влияние не только на психопатологическую симптоматику, но и на течение заболевания. Возникновение обострений особенно отчетливо проявлялось при лечении хронических больных. Обострения возникали обычно на более отдаленных этапах лечения, чаще спустя несколько недель после начала терапии. У ряда больных эти состояния протекали с повышенным настроением, многоречивостью, стремлением к деятельности. В других случаях преобладала тревога, злобность, сочетавшиеся с непоседливостью, весьма напоминающей акатизию. Эти своеобразные состояния, несомненно свидетельствующие также об активизирующем действии стелазина, имеют практическое значение по двум обстоятельствам. Во-первых, в подавляющем большинстве случаев они говорят не об ухудшении состояния в обычном смысле слова и не требуют отмены лечения, а, наоборот, часто обходятся при повышении доз стелазина, хотя, как правило, при этом целесообразным оказывается применение артана. С другой стороны, у целого ряда больных, особенно с большой давностью непрерывно текущего процесса, они предшествовали наступающему улучшению состояния и, таким образом, оказывались благоприятными с точки зрения терапевтиче-

ского прогноза. В данном случае уместно вспомнить соображение, высказываемое по поводу особенностей клинического действия аминазина о том, что, способствуя быстрому уменьшению аффективных расстройств и других признаков остроты заболевания, он часто благоприятствует переходу острого течения в подострое и вялое, в результате чего в известной мере ухудшается прогноз течения заболевания в целом. В противоположность этому нейролептическое действие без затормаживания и, наоборот, со стимулирующим влиянием, способность вызывать обострения в процессе терапии, свойственные стелазину (и как мы увидим дальше другим пиперазиновым производным и бутирофенонам), свидетельствует об иных механизмах, что, вероятно, и обуславливает их более высокую эффективность.

Следует подчеркнуть, что указанные особенности действия нейролептических средств не только носят характер клинических закономерностей, но и находят свое подтверждение в экспериментальных исследованиях.

Так, сравнительное экспериментальное фармакологическое исследование стелазина и аминазина, проводящееся Н. Б. Поляковой в фармакологической лаборатории нашей клиники, показало, что наряду с общими чертами в действии обоих препаратов имеются существенные отличия, характеризующиеся значительным преобладанием активирующего, стимулирующего действия стелазина на центральную нервную систему.

Нейролептическое действие обоих препаратов, проявлявшееся в виде угнетения спонтанной активности мышцей и крыс, способности вызывать у них каталепсию, уменьшать агрессивность у белых мышцей при раздражении их электрическим током, а также в антагонизме по отношению к возбуждающему действию фенамина в опытах с «групповой» токсичностью на мышцах и в опытах на крысах с регистрацией длительности, так называемой «стереотипии», возникало в результате применения доз стелазина в 7—10 раз более низких, чем соответствующие дозы аминазина.

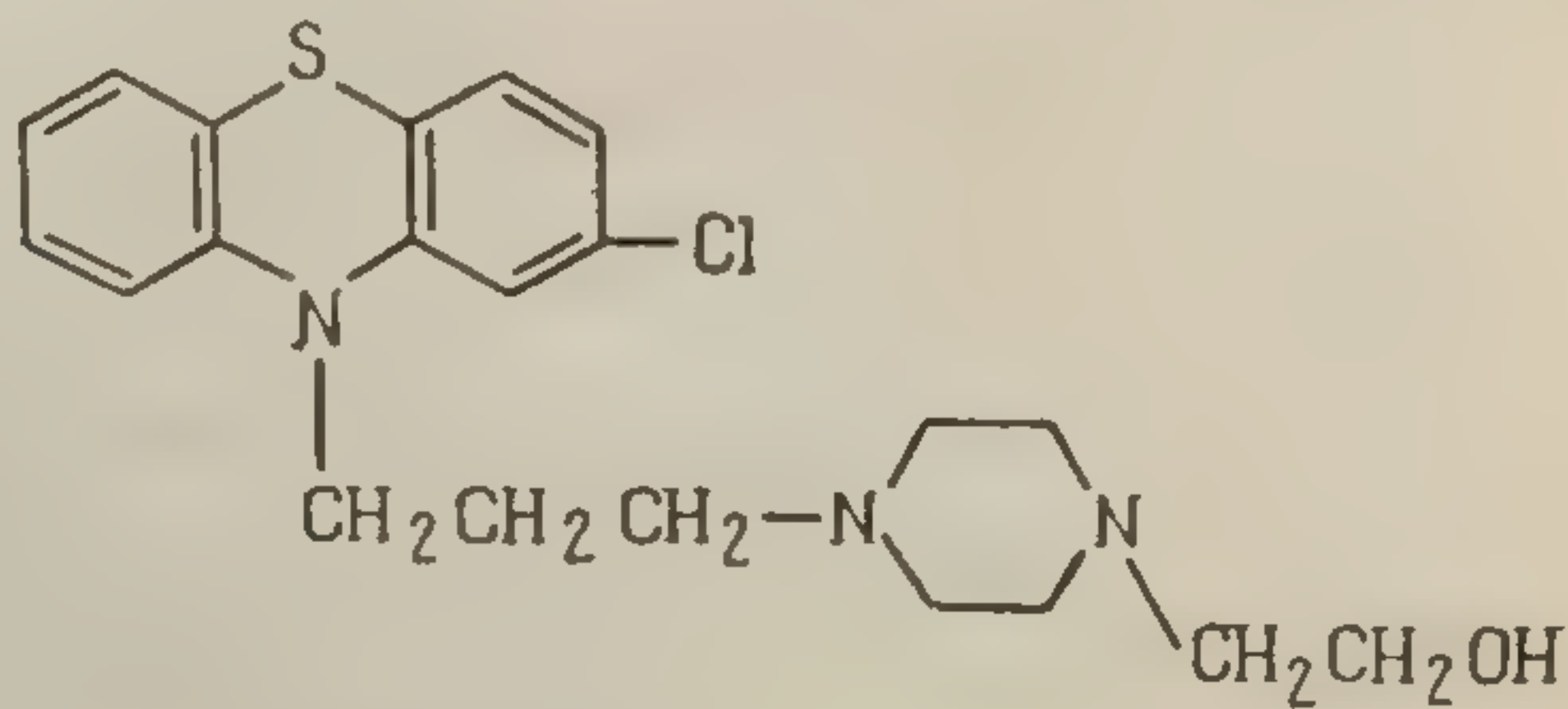
Активирующее (возбуждающее) влияние стелазина на центральную нервную систему проявляется особенно четко в дозах меньших, чем «нейролептические». По разным тестам оно возникает в дозах от 0,01 мг/кг до 0,01 г/кг. В этих дозах стелазин активирует спонтанную

активность и ориентировочную реакцию мышей, резко повышает их агрессивность при раздражении электрическим током, усиливает возбуждающее действие фенамина, при этом повышается летальность мышей при «групповой» фенаминовой токсичности и в 4—7 раз удлиняется время фенаминовой «стереотипии» у крыс.

Подобные явления удастся отметить и при применении очень малых доз аминазина (от 0,1 мг/кг до 0,1 μ /кг), но выражены все они в значительно меньшей степени, чем от стелазина. В этом отношении особенно чувствительной является реакция центральных адренергических структур, выявляемая фенамином. Если стелазин при предварительном его введении в указанных малых дозах ведет к увеличению длительности фенаминовой «стереотипии» в несколько раз, то в результате применения аминазина в соответствующей дозе «стереотипия» удлиняется лишь на 50—80% (редко в 2 раза).

Сходные данные, свидетельствующие о своеобразии нейролептического действия стелазина, выражающегося в сочетании стимулирующего (особенно на начальных этапах терапии при применении сравнительно меньших доз) и собственно нейролептического влияния, коррелирующиеся с клиническими наблюдениями, получены в ряде других лабораторий института как в экспериментах на животных, так и при исследовании больных. Подробнее об этих данных будет сказано дальше при сравнении особенностей действия фенотиазиновых производных и галоперидола.

Этаперазин, трилафон, перфеназин, децентан, фентацин, хлорперфеназин, хлорпиппрозин



Этаперазин

2-хлоро-10-(3-[1—(2 гидрооксиэтил)-4-пиперазинил]пропил) фенотиазин.

Препарат наиболее распространен в США, где начал применяться с 1957 г. Как по фармакологическому действию, так и по клиническим свойствам существенно не отличается от стелазина и, по данным многих авторов, является одним из наиболее сильнодействующих препаратов фенотиазина (Клайн, Кинросс-Райт и др.).

По данным Онсона (Onson), он в 5 раз, а по мнению Ю. И. Вихляева, в 5—10 раз активнее аминазина. Как и для всех пиперазиновых фенотиазина, успокоение при лечении наступает без свойственной другим фенотиазинам фазы сомнолентности, на что указывают Гросс, Фрюман, Калтенбак (Gross, Frühman и E. Kaltenback), Мор (Mohr) и др.

В Советском Союзе этаперазин синтезирован С. В. Журавлевым, Г. А. Дороховой, А. Н. Гриценко. Как показали исследования Б. И. Любимова и К. С. Равевского, по атарактическим и противорвотным свойствам этаперазин в 4 раза превосходит аминазин, тогда как токсичность его в 2—3 раза меньше, чем у последнего (Цэ-Си-Пин), в то же время центральная мышечная релаксация у этаперазина оказалась меньшей, а его гипотермический эффект был вообще очень слабо выражен.

Многочисленные авторы, исследовавшие действие препарата при различных формах шизофрении, указывают на его положительное влияние преимущественно в хронических случаях и подчеркивают необходимость длительного лечения. Особенно хорошие результаты получены при лечении состояний маниакального возбуждения, о чем пишут Листер и Штейнбахер (Liester и Steinbacher), Гросс и соавторы и др., тогда как депрессии поддаются лечению значительно хуже (Гиппиус и Каниг).

В числе различных методик лечения этаперазином наиболее распространено лечение сравнительно небольшими дозами 10—15 мг в день. Эйд, Улет и Гудрих считают максимальной дозу в 64 мг в день, но Ларсен, Хамлон и Синс (Larson, Hamlon и Sines) применяли до 560 мг в день и якобы не получали при этом серьезных побочных явлений. Гросс, Фрюман и др. рекомендуют давать в первые дни максимальную дозу препарата, снижая ее в дальнейшем.

Обладая быстрым и глубоким действием, этаперазин, как и стелазин, вызывает выраженный экстрапирамидный эффект, причем паркинсонизм и акатизия бывают сравнительно реже тогда как дискинезии встречаются чаще; такие осложнения, как агранулоцитоз и нарушения со стороны печени, бывают, но редко. Если гепатиты и возникают, то они обычно связаны с предшествовавшими лечению болезнями печени (например, печеночнокаменная болезнь) и обычно легко обратимы [Берковитц и соавторы (Berkowitz)]. Джонсон (Jonson) описал случай слепоты в процессе лечения.

По данным Вейса, Рубиндера, Сорина и Ризена (Weiss, Rubinder, Sorin и Ryzen) из 363 больных, лечившихся этаперазином дозами 100—320 мг в день в течение 10 месяцев, наблюдались следующие побочные явления: у 35 — запоры, у 2 — спутанность, у 10 — головокружения, у 10 — кожные сыпи, у 10 — сухость в полости рта, у 10 — судорожные припадки, у 4 — токсические реакции, у 12 — отеки. Желтухи ни у кого из больных не было.

Гросс и соавторы наблюдали у 200 больных при дозах до 72 мг в день в 10% случаев нарушения аккомодации, в 4% дизурические расстройства. При лечении 51 больного в течение 15 месяцев Глатар (Glatthar) в 84% случаев отмечал побочные явления в виде слабости, разбитости, сонливости и пр., в 16% наблюдался выраженный экстрапирамидный синдром, в 4% возникли коллапсы.

Что касается показаний к лечению этаперазином при шизофрении, то данные авторов столь же разноречивы, как и при применении других препаратов. Так, по данным Гросса, Фрюмана и др., этаперазин наиболее эффективен при кататонической, простой и параноидной формах, тогда как при гебефрении и парафренических состояниях результаты хуже. Авторы отмечают хорошее действие при тревоге, возбуждении, галлюцинациях, а также коррегирующее влияние на бред и шизофренические расстройства мышления. Глатар считает, что наилучшие результаты достигаются при острых галлюцинаторно-бредовых состояниях, тогда как при других формах, особенно с хроническим течением, эффективность резко падает.

Как показывает опыт применения этаперазина (О. Н. Кузнецов, Г. М. Курапова), препарат оказался весьма эффективным при лечении шизофрении.

Вместе с тем, как показывают наблюдения О. Н. Кузнецова, обнаружилось особенно благоприятное действие этаперазина на субступорозные состояния, которые, будучи резистентными к терапии другими препаратами, сравнительно неплохо поддавались лечению этаперазином.

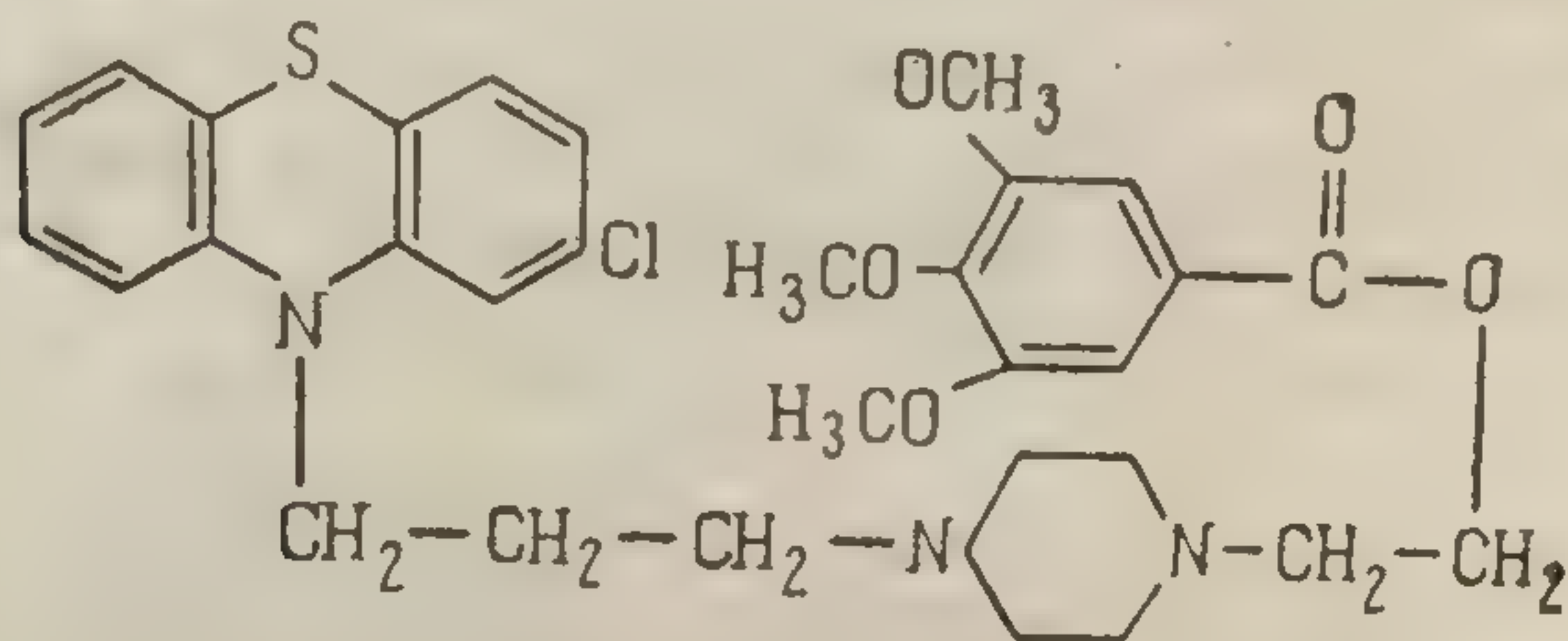
Другим примечательным качеством препарата является его способность оказывать положительное влияние на симптоматику так называемого шизофренического дефекта, обычно считавшегося необратимым. При длительном лечении этаперазином больных с непрерывным многолетним течением процесса обратному развитию подвергались такие проявления, как вялость, аутичность, апатия, наблюдалось оживление эмоциональных реакций, появлялся интерес к окружающему, повышалась активность, что позволяло выписывать таких больных на поддерживающую терапию после многолетнего пребывания в стационаре.

По сравнению со стелазинем этаперазин оказывает более мягкое действие, что проявляется в меньшей выраженности экстрапирамидных расстройств, в сравнительной редкости обострений состояния во время терапии, в более медленной динамике процесса улучшения. Влияние на галлюцинации и бред выражено менее резко, что, по-видимому, говорит о меньшей силе антипсихотического действия. Однако описанные особенности действия препарата несомненно свидетельствуют о ряде его преимуществ, особенно при лечении больных хронической шизофренией.

Лечение следует начинать с 12 мг в день, постепенно увеличивая дозы на 12—24 мг в зависимости от состояния больных и индивидуальной переносимости препарата. Учитывая незначительное гипотензивное влияние на артериальное давление и сравнительно небольшое число осложнений, желательным является метод быстрого повышения доз, особенно у больных с затяжным течением психоза и длительным предшествовавшим применением аминазина. В этих случаях оказалось целесообразным также применение высоких доз (120—180 мг, а иногда и 300 мг), о чем свидетельствуют улучшения, наступаю-

щие именно при таких дозах. Таким образом, обнаружилась общая для всех фенотиазиновых производных закономерность: чем длительнее течение заболевания, тем более высокими должны быть дозы препарата и общая продолжительность лечения. Незначительная токсичность позволяет также неограниченно долго проводить поддерживающую терапию, что особенно важно для таких больных.

Френолон



Френолон

дифумарат или диэтанолсульфат N-β-гидроксиэтил (N'-[γ-(3-хлоро-10-фенотиазинил)пропил] пиперазин-3,4,5-триметоксибензойнокислого эфира.

Френолон недавно синтезирован в Венгрии и по химической структуре близок к этаперазину. Он получен путем этерофикации группы OH этаперазина с помощью триметоксибензойной кислоты.

По своим фармакологическим свойствам он, согласно данным И. Борши, превосходит этаперазин по силе каталептического действия и степени подавления спонтанной активности у лабораторных животных.

Как показало клиническое изучение препарата, проведенное в нашей клинике О. В. Кондрашковой, френолон хотя и уступает по силе своего антипсихотического действия ряду пиперазиновых производных фенотиазина, однако он обладает рядом весьма ценных и интересных качеств.

Прежде всего активирующее, стимулирующее и тимолептическое действие, сочетающееся с нейролептическим влиянием, оказалось особенно отчетливо выраженным у фенолона. Будучи применен в дозах до 30—40 мг в день, он оказывал заметное активирующее влияние,

сходное с описанным у этаперазина, на вялых, заторможенных, апатичных больных, что особенно ярко проявлялось после длительного и безуспешного лечения ами-назином.

У больных буквально в первые дни лечения исчезала заторможенность, «придавленность», повышалось настроение, появлялась активность, оживлялись мимика и моторика. Важно, что все эти явления возникали параллельно с антипсихотическим действием препарата, с обратным развитием бреда, галлюцинаций, автоматизмов. Таким образом, как и при лечении этаперазином обнаруживался разрыв между собственно «нейролептическим» (по Делею) действием препарата, перекрывающимся по существу противоположным, стимулирующим эффектом, и его «антипсихотическим» влиянием.

При повышении доз (60 мг в день и выше) данная активирующая фаза сменялась нарастанием заторможенности, аффективного однообразия с монотонностью, вялостью, пониженным настроением — начинало преобладать «нейролептическое» действие препарата.

Учитывая эти особенности клинического действия френолона, а также его активирующий эффект с одновременным воздействием на психотическую симптоматику, он был весьма успешно использован для лечения вялых, апатичных, заторможенных больных как при вялотекущей и простой форме шизофрении, так и при неблагоприятно текущих ядерных формах с преобладанием кататонических явлений.

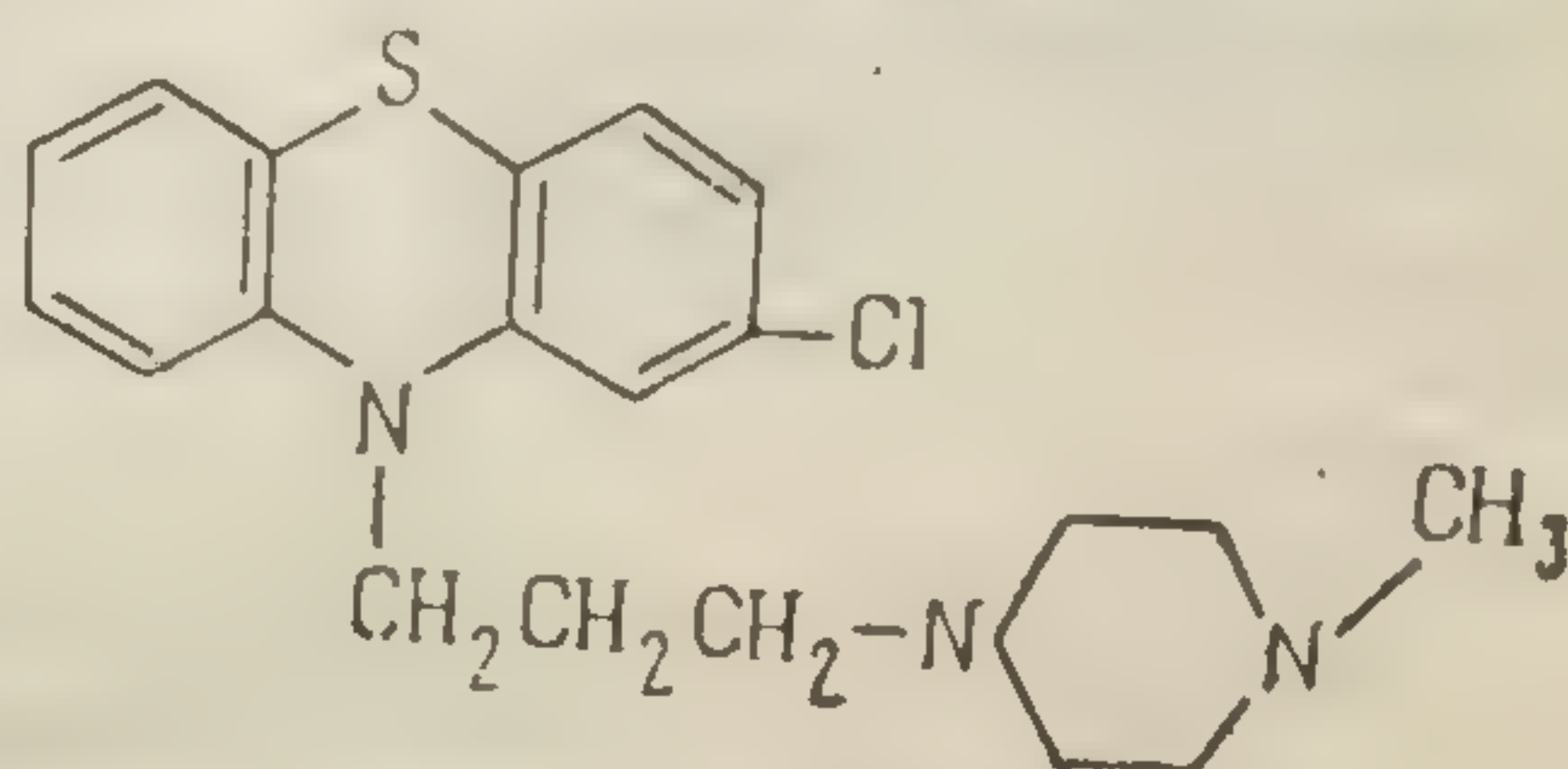
Именно у этих больных терапевтическая эффективность препарата оказалась наибольшей. Хотя неплохие результаты были получены при лечении больных другими формами шизофрении, и в частности паранойдной, однако в этих случаях френолон уступал таким более сильным нейролептикам, как стелазин или галоперидол.

Токсическое действие френолона, как и этаперазина, незначительно, ни в одном случае не наблюдалось соматических осложнений и обострений хронических заболеваний, бывших у больных до начала лечения.

Методика терапии принципиально не отличается от лечения другими пиперазиновыми производными, лучшие результаты получались при назначении 30—60 мг в день, при применении меньших доз (10—20 мг) исполь-

зовались активирующие и в известной степени антидепрессивные свойства препарата.

Метеразин, стеметил, компазин, прохлорперазин, дикопал, норамина, прохлорпемазин, ниподал, тементил



Метеразин

2-хлоро-10-[3-(1-метил-4-пиперазинил)-пропил]
фенотиазин.

По данным Корвуазье (Courvoisier) и соавторов, метеразин в 4 раза превышает активность аминазина как по антиэметическому, так и по каталептическому действию на животных. В то же время его антигистаминная активность и способность вызывать гипотонию и гипотермию оказались менее выраженными, чем при лечении аминазином. Это же относится к холинолитическому действию, к способности потенцировать действия барбитуратов и морфина. По данным Б. И. Любимова и К. С. Раевского, метеразин, обладая, как и этаперазин, большой атарактической активностью по сравнению с другими фенотиазиновыми производными, значительно уступает им по силе своего противосудорожного действия.

Начиная с 1955 г., когда препарат начал впервые применяться для лечения шизофрении, всеми авторами была отмечена очень высокая терапевтическая активность, превосходящая все известные до сих пор производные фенотиазина с алифатической боковой цепью.

При купировании состояний возбуждения метеразин действует быстрее и эффективнее в тех случаях, в которых предшествующее применение аминазина было безрезультатным (Фрейхан, Денбер и др.). С другой стороны, хронические состояния шизофрении также сопровождаются значительно большим процентом ремиссий, что особенно наглядно в случаях, резистентных к аминазину

[Кинросс-Райт, Мойер и Финней (Moyer и Finney), Милн и Берлинер (Miln, Berliner), Холман (Holman), Бруссоль и Поке (Brussol и Poquet)]. Эти и многие другие авторы вместе с тем подчеркивают, что при лечении метеразином пропорционально увеличению силе его действия усиливаются паркинсонические явления, наблюдающиеся примерно у 50% лечившихся больных (при лечении аминазином средняя цифра равна 10%). Кроме того, применение метаразина впервые выявило иной тип побочных явлений, в виде гиперкинетически-дистонических кризов («экситомоторных» кризов по Делею), не встречающихся при лечении аминазином. Дальнейший опыт применения метаразина показал, что при всех его положительных качествах обилие экстрапирамидных расстройств несомненно ограничивает возможности его применения, а по мнению ряда авторов, не дает ему существенных преимуществ перед аминазином, на что, в частности, указывают Грендсфилд (Grandsfield), Ризенман (Risenmann) и др.

В работах последних лет, основывающихся не только на сравнении с ранее применявшимися фенотиазинами, но и другими представителями пиперазиновой группы, приводятся данные об эффективности метаразина, свидетельствующие о его ценности при лечении шизофрении. Сравнительное изучение действия метаразина, стелазина и аминазина на больных параноидной шизофренией, проведенное двойным слепым методом Уилсоном, Маккеем и Сэндифером (Wilson, McKay и Sandifer), показало, что метеразин является почти таким же эффективным средством, как и стелазин, причем оба во много раз превосходят по своей эффективности аминазин.

Авторы употребляли следующие, по их мнению, пропорциональные дозы:

аминазина 150—450 мг в день,
метаразина 30—90 мг в день,
стелазина 15—30 мг в день.

Гиффен (Giffen) отмечает его преимущества у замкнутых, малодоступных больных по сравнению с другими психотропными средствами.

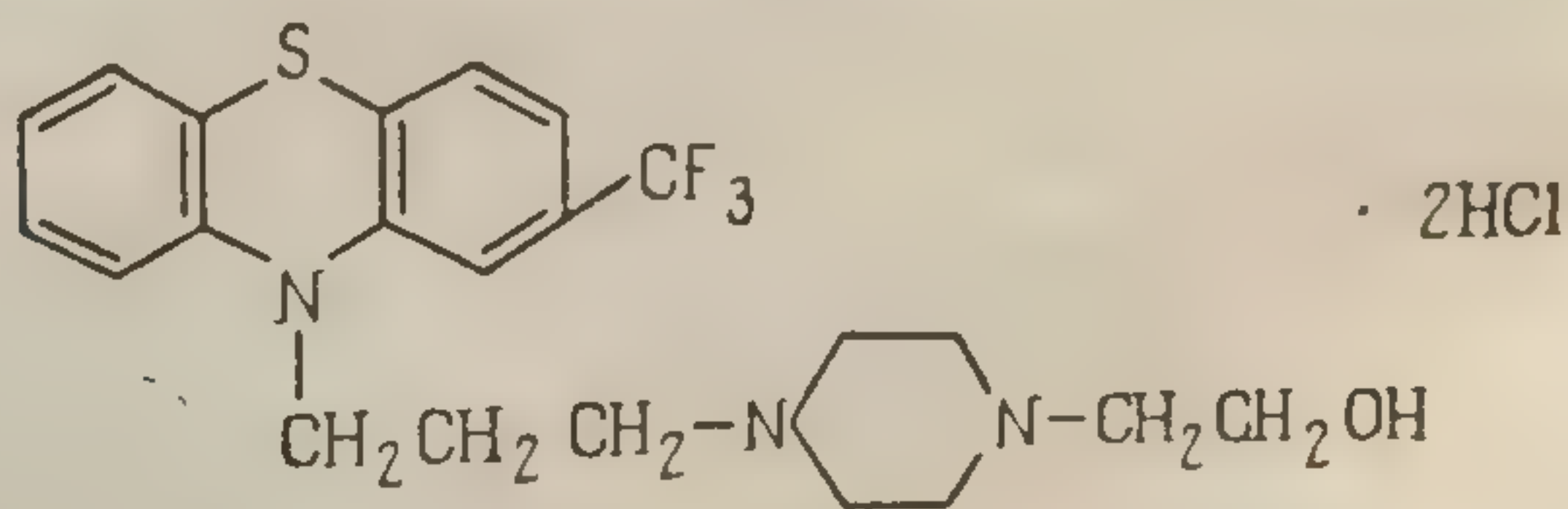
Дозы, по данным многих авторов, колеблются в пределах от 20 до 75 мг в день. Фрейхан считает средней дозой метаразина 60 мг в день с постепенным повышением до 240—270 мг в день. На целесообразность при-

менения высоких доз (до 200 мг), особенно при лечении хронических больных, указывают также Холман, Пеннингтон (Pennington) и др.; имеются данные о применении еще более высоких доз — до 800 мг в день.

Наш опыт лечения этим препаратом говорит о его безусловно большой эффективности по сравнению с аминазином при лечении хронических больных шизофренией с большой длительностью процесса. Он показан в случаях активного процесса, в частности при параноидной форме, особенно тогда, когда аминазинотерапия оказалась недостаточно эффективной. Лечение начиналось с 10 мг в день внутрь с постепенным повышением доз, максимальные дозы в зависимости от состояния больного составляли 60—100 мг, а в отдельных случаях до 150 мг в день. Максимальный уровень доз лимитировался развитием экстрапирамидных явлений. Появление последних, несмотря на интенсивно проводившееся лечение артаном и витаминами, требовало, как правило, снижения доз. Существенное значение, особенно в хронических случаях, имела длительность основного курса терапии (не менее 1 месяца, в среднем 2 месяца) и продолжительная поддерживающая терапия.

Сравнивая наш опыт лечения шизофрении метарзином и другими пиперазиновыми производными, следует отметить, что по своей эффективности метарзин уступает этаперазину, стелазину и мажептилу, что особенно отчетливо проявилось при лечении хронических больных с непрерывно протекающим процессом.

Флуфеназин, проликсин, пермитил, фторфеназин, флумазин, лиоген, модитен, пермитал, севенал, севинол



Флуфеназин

дигидрохлорид 4-(3-[2-(трифлуорометил)-10-фенотиазинил]пропил)-1-пиперазин этанол.

Препарат является одним из новых производных пиперазиновой подгруппы дериватов фенотиазина, представляя собой по химической структуре как бы усложненное сочетание этаперазина и стелазина, благодаря чему достигнуто еще большее усиление силы его действия. Сравнительная оценка, произведенная Эйдом и Дарлингом, показывает, что он в 20 раз сильнее аминазина и в 2 раза сильнее стелазина, в то время как, по данным Тэйлора (Taylor), Курланда, Ханлона и Ота (Kurland, Hanlon и Ota), экстрапирамидные явления развиваются не чаще и выражены меньше, чем это наблюдается при лечении метеразином и стелазинном.

Нисвангер и Каракан (Niswanger и Karacan) считают, что флуфеназин отличается от других фенотиазиновых производных, усиление силы действия которых не всегда соответствует повышению их эффективности. По их мнению, преимущество препарата состоит именно в том, что он, обладая большой силой действия, в то же время дает высокий процент эффективности при лечении больных шизофренией.

По литературным данным, показания к применению те же, что и для метеразина и стелазина.

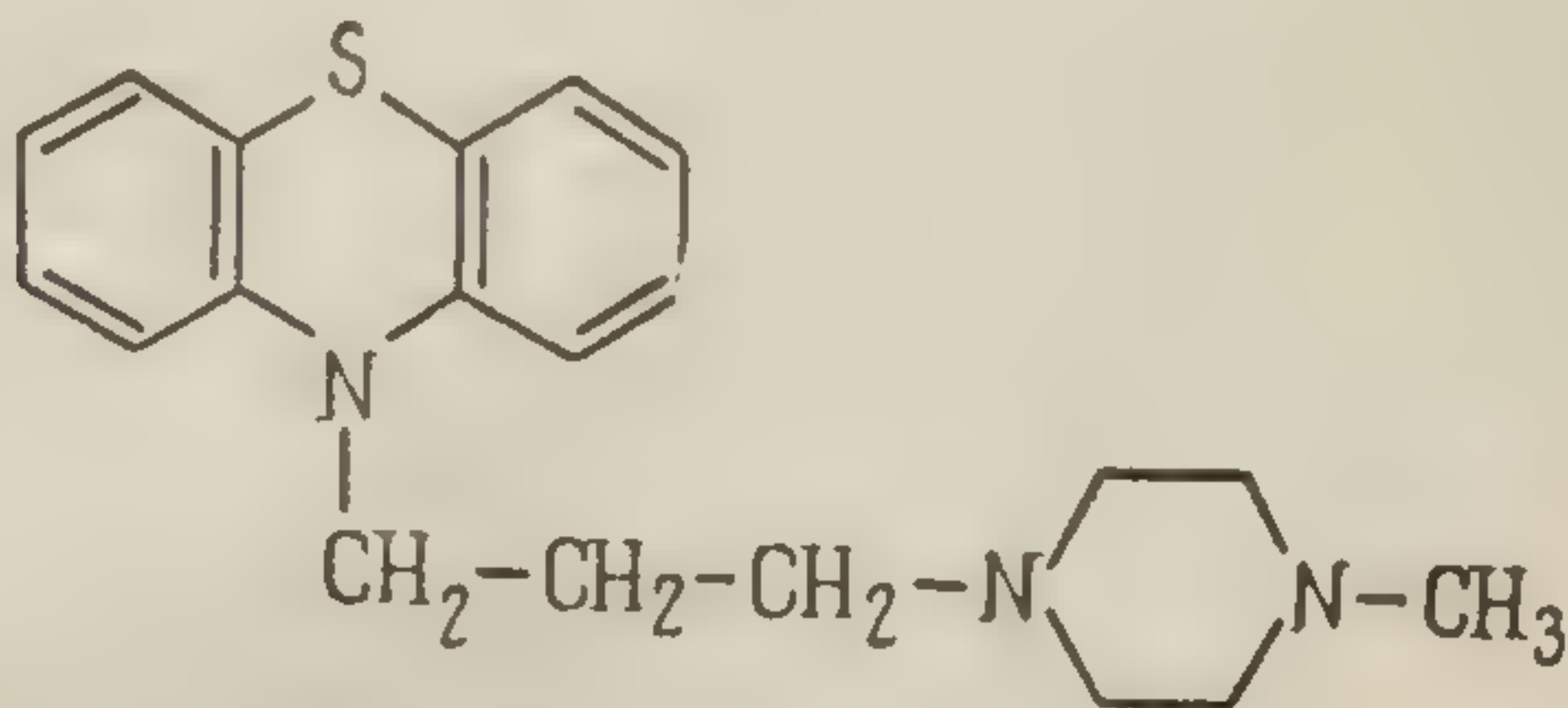
Курланд и авторы подчеркивают особенно хорошие результаты, полученные при лечении возбужденных, агрессивных больных, в то время как при лечении «ареактивных» больных результаты оказались худшими. Фукс, Лене, Матис, Паго, Феран, Делавалад и Рион (Fouks, Laine, Mathis, Pagot, Ferrant, Delavalade, Rion) считают флуфеназин лучшим препаратом фенотиазинового ряда, который в дозе 20—30 мг дает отличные результаты при лечении острых шизофренических состояний, а также при гебефренических и параноидных состояниях, будучи в то же время малотоксичным средством.

Интересным является замечание авторов о том, что при лечении ажитированных депрессий флуфеназин оказывается значительно более эффективным, чем лево-мепромазин и тиоксантены.

Рекомендуются дозы 5—8 мг в день, максимальная доза до 20 мг в день. Курланд, Ханлон и Ота применяли до 30 мг проликсина в день, считая средней дозой 20 мг в день, Дарлинг повышал дозу до 180 мг в день.

Из побочных явлений преобладают экстрапирамидные расстройства и лейкопения.

Перазин, таксилан, Р-725



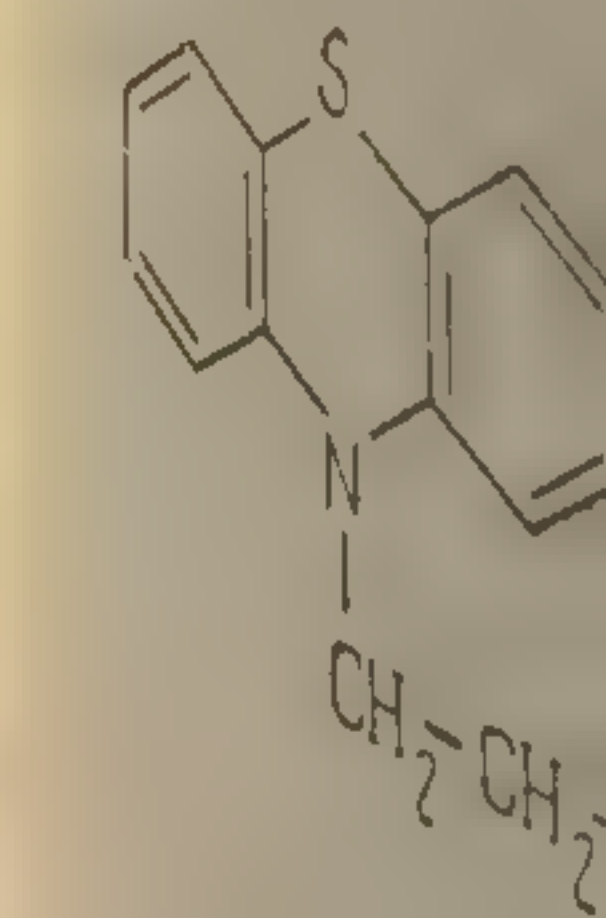
Перазин

10-[3-(4-метил-1-пепаразинил)-пропил] фенотиазин.

По мнению Толле (Tölle), таксилан характеризуется более выраженным нейролептическим действием, чем аминазин и в то же время оказывает более слабое влияние на вегетативную нервную систему и кровообращение. Важным в действии препарата является то, что в отличие от фенотиазиновых производных алифатического ряда он не вызывает абулии.

При клиническом применении этого препарата многие исследователи подчеркивают небольшое число и нерезкую выраженность побочных явлений, однако Иида, Макото, Мариока (Iida, Makoto, Marioka) обращают внимание на то, что и эффективность его значительно не превышает эффективности аминазина.

Вместе с тем, согласно мнению некоторых авторов, таксилан с успехом может применяться при шизофрении, особенно при некоторых ее вариантах. Энс и Хартман (Enss, Hartman) указывают на эффективность таксилана при лечении галлюцинаторно-бредовых состояний в рамках шизофрении. При сравнительной оценке 19 новых психотропных средств Хейнрих (Heinrich) относит таксилан к средствам, дающим наилучшие результаты при лечении страдающих галлюцинациями. О хороших результатах, полученных при лечении 99 больных шизофренией, сообщает также Толле. При внутримышечном введении в острых случаях отмечался быстрый седативный эффект с последующей ремиссией. Положительный эффект наблюдался у боль-



прокетазин, к
10-[3-4-(2-гидрокси-5-метил-1-пиперазинил)пропил] фенотиазин
Данный препарат
Сведения о нем
1960 г. По данным
с периферическими
9 м. закупа 475

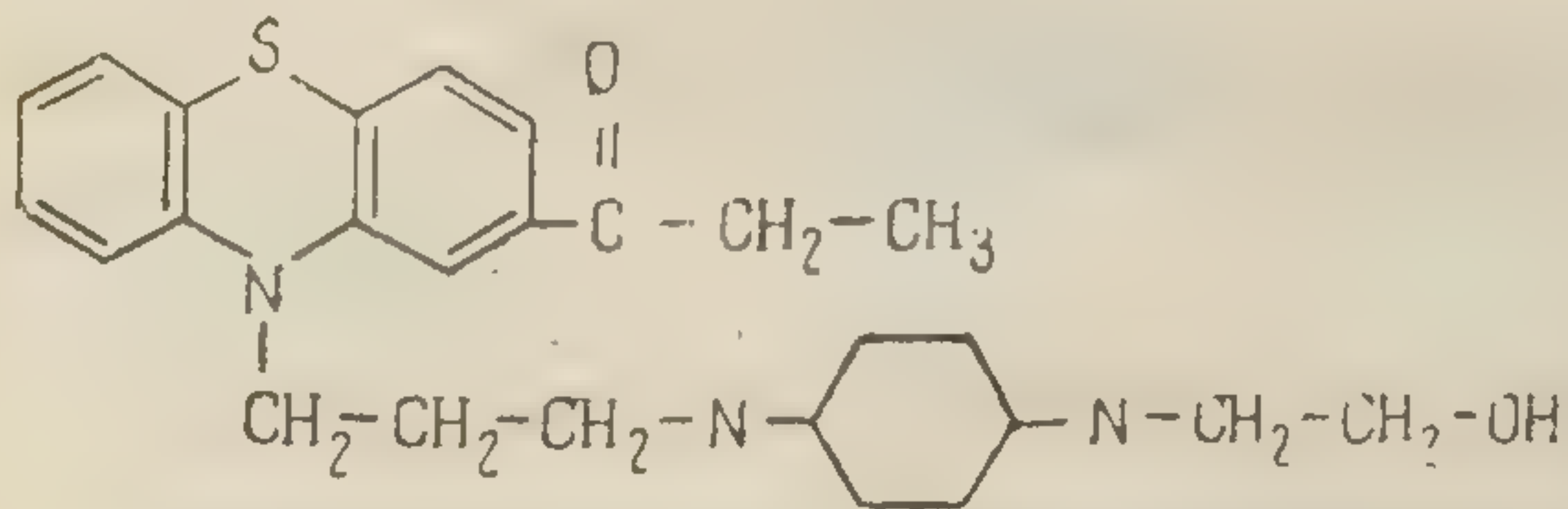
ных с галлюцинаторно-паранондными состояниями, при состояниях тревоги и страха. Вместе с тем хронические больные с преобладанием дефектной симптоматики мало реагировали на лечение.

При лечении применяются дозировки примерно на $\frac{1}{4}$ выше, чем при лечении аминазином — в среднем 400—600 мг в день, имеются сообщения о более высоких дозах 800—1000 мг в день. Терапевтический эффект обычно получается быстрее, чем при лечении многими другими фенотиазиновыми производными, чаще на 2-й день.

Побочные явления выражены незначительно. Чаще всего наблюдается нерезкое снижение артериального давления, у отдельных больных бывают головные боли, зуд кожи и другие легко проходящие явления. Экстрапиримидные расстройства незначительны.

Согласно немногочисленным литературным данным, препарат применяется в основном в Германии и не получил достаточного распространения, что, видимо, связано с относительно небольшой силой его действия и незначительными преимуществами перед аминазином.

Прокетазин, карфеназин, карфеназин мелеат, WU-2445



Прокетазин

1-10-[3-4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинил — пропил]
фенотиазин-2-у 1 (1-пропанон).

Данный препарат является одним из новейших представителей пиперазиновых производных фенотиазина. Сведения о нем появились в литературе лишь в конце 1960 г. По данным Тислоу (Tislow), прокетазин является периферическим адренолитиком и холинолитиком со

сравнительно коротким действием — менее 6 часов. Он имеет также центральный адренолитический и холинолитический эффект, обладает антиморфинным и антиамфетаминным действием. Изучение в течение года на собаках действия прокетазина показало отсутствие патологических изменений в крови, печени, почках и пр. в дозах от 5 до 10 мг на 1 кг веса животного.

При исследовании препарата на обезьянах было установлено одновременное блокирующее и антагонистическое влияние на центральный активизирующий эффект амфетаминов и выраженное блокирующее действие на ретикулярную активизирующую систему (Хоско (Hosko)).

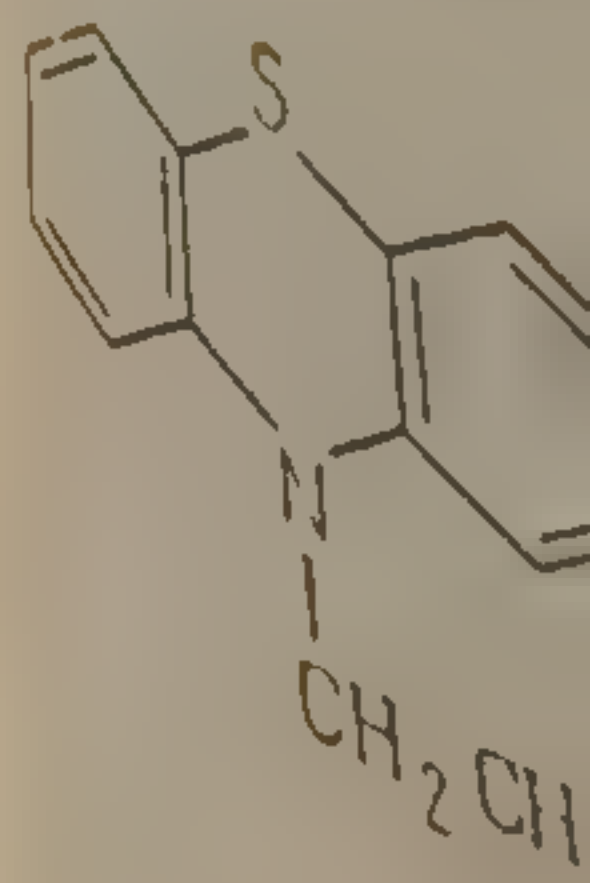
Клиническое изучение препарата показало, что главным его преимуществом по сравнению с другими фенотиазинами является малая токсичность наряду с достаточной силой действия. Сравнительно небольшая продолжительность действия обеспечивает небольшую выраженность экстрапирамидных явлений, что обуславливает безопасность и хорошую переносимость.

В работах Котари, Сондерса, Клайна и Грифена (Kothari, Saunders, Kline, Griffen), Тислоу, Уильсона, Экфельда, Хоско, Горе и Хадлея (Tislow, Wilson, Eckfeld, Hosko, Gore, Hadley), Гольдмана (Goldman) и др. приводятся следующие данные по применению прокетазина для лечения шизофрении.

Показанием для лечения являются как хронические случаи, так и острые состояния и рецидивы. В отношении синдромов существует такая же нестрога точность зрения, как при описании действия других фенотиазинов.

Подчеркивается необходимость индивидуальных доз, если учесть силу действия препарата. Для лечения больных с хроническими состояниями шизофренического процесса рекомендуется начинать лечение с 50 мг 3 раза в день *per os* с последующим повышением дозы по 25—50 мг в день с интервалами в 7 дней, пока не обнаружится оптимальный терапевтический эффект или чрезмерные побочные явления.

Наибольший процент улучшений в этой группе получен при длительном лечении (3 месяца). В описанных методиках максимальной является доза 800 мг (по 200 мг 4 раза в день), при которой получен хороший эф-



2-хлоро-10-[3-пропилтио]фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

фект в особо неблагоприятных случаях, не поддающихся другим видам терапии.

В более легких случаях рекомендуется повышение дозы по 25 мг до получения терапевтического результата.

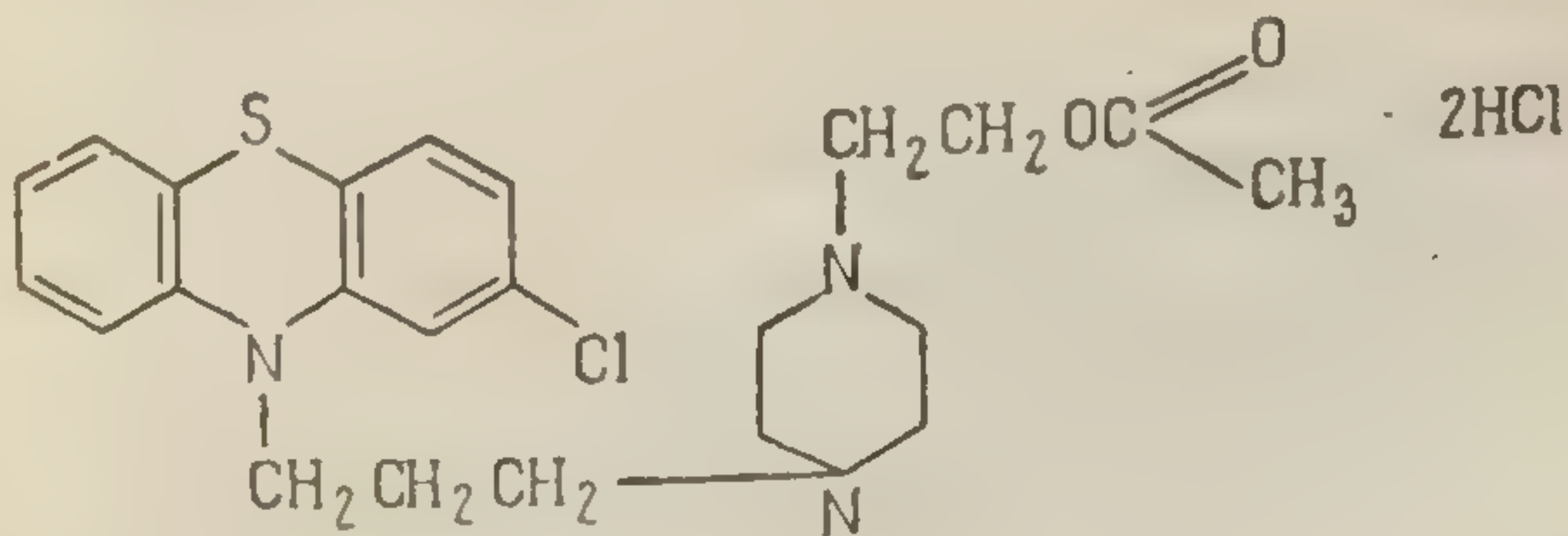
У больных с острым шизофреническим состоянием желательной является методика быстрого повышения доз от начальных 12,5—25 мг 3 раза в день до максимальной, зависящей от индивидуального реагирования больных в течение первых 24 часов. Обычно такая доза не превышает 100 мг в день.

При амбулаторном лечении больных шизофренией рекомендуется начинать с дозы 12,5 мг в день с постепенным повышением по 12,5 мг в день с интервалами в 7 дней.

Побочные явления наблюдаются в виде обычных экстрапирамидных расстройств (акинезия, дискинезия, акатизия и паркинсонизм), ликвидируются как путем снижения доз, так и применением антипаркинсонических препаратов (когентин 0,5—9 мг в день per os или 2—4 мг внутривенно или внутримышечно и акинетон 2—24 мг в день или 2—5 мг внутривенно или внутримышечно).

Кроме экстрапирамидных, описаны и другие побочные явления — отечность глаз, кожные высыпания и др., которые обычно выражены незначительно и легко проходят. Как уже указывалось, изменений со стороны крови, печени и почек не отмечается.

Дартал, тиопропозат, дарталан



Дартал

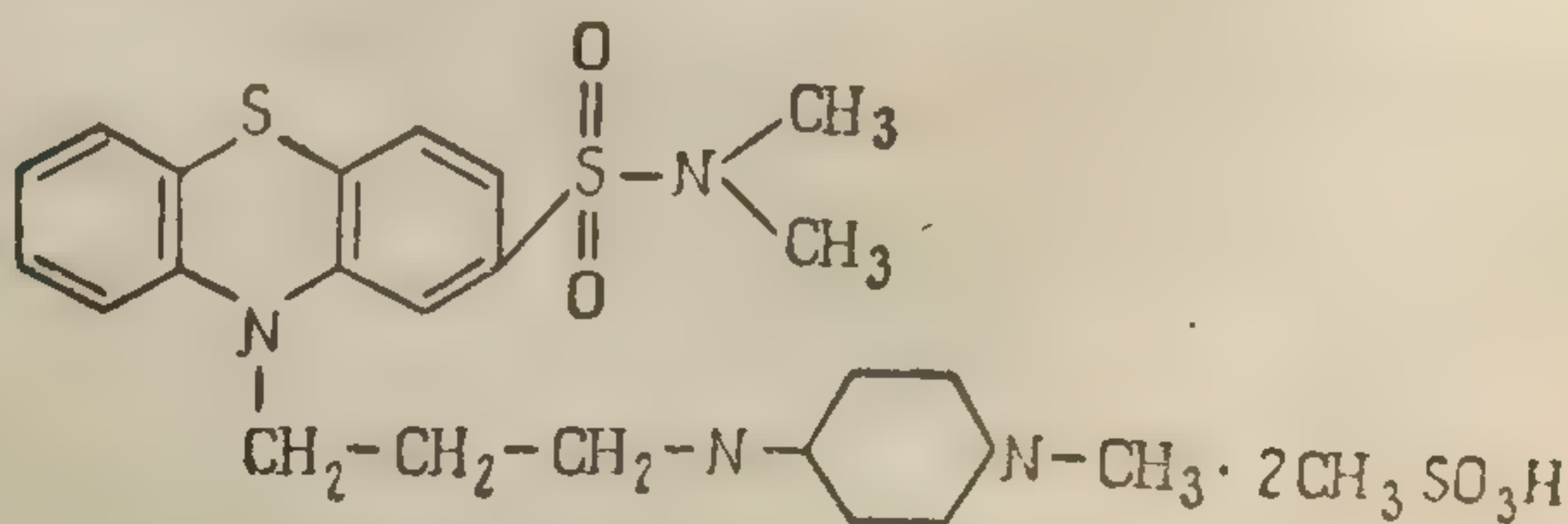
2-хлоро-10-[3-(1-2-ацетооксиэтил-4-пиперазинил)-пропил] фенотиазин дигидрохлорид.

Дартал сравнительно новый из пиперазиновых производных фенотиазина, его клиническое изучение началось в 1958 г. Он сильнее аминазина в 3—5 раз и отличается более быстрым действием, благодаря чему оказывается более эффективным при купировании психомоторного возбуждения. По данным Мэтьюса (Mathews), дартал обладает специфической эффективностью при лечении непроизвольных движений при хоре Гентингтона.

Ферранд, Петерсон, О'Нилл (Ferrand, Peterson и O'Neill) на хронических психически больных (в том числе 34 больных шизофренией) показали хорошее действие дартала в качестве средства для поддерживающей терапии в дозе 10—40 мг в день. По данным Эйда, дартал в 44% случаев вызывает экстрапирамидные явления, оказываясь таким образом примерно на одном уровне с метеразином. Вызываемые им экстрапирамидные явления (дискинезии, акатизия, паркинсонизм) существенно не отличаются от наблюдаемых при лечении другими представителями этой подгруппы. Наряду с этим имеются указания о сравнительно меньшей токсичности препарата в отношении печени и крови.

По данным Дарлинга, при лечении дарталом в средних дозах 16,7 мг в день наблюдались следующие побочные явления: паркинсонизм — в 25,7%, акатизия — в 7,7%, депрессия — в 5,7%, нарушения зрения — в 2,7% случаев.

Мажептил, тиоперазин, тиопроперазин, вактин, сульфамидофенотиазин, тиопропемазин, цефалмин, вонтил-
RP-7843; SKF-5883.



Мажептил

2-диметилсульфамидо-10-(N-метилпиперазинилпропил)
фенотиазин, диметан сульфонат.

Химико-фармакологическая особенность препарата состоит в том, что кроме пиперазинового кольца в фенотиазиновом ядре есть сульфаниламидная группа.

Это способствовало прежде всего повышению токсичности, усилению антиэметического действия и появлению каталептического эффекта у лабораторных животных. Как показали опыты применения мажептила на крысах в дозах 25 мг на 1 кг веса внутрь в течение одного месяца, каталептические явления быстро возникли и стойко держались на всем протяжении курса исследований, тогда как в меньших дозах (10 мг на 1 кг веса) каталептические явления наблюдались на протяжении первой недели, а затем исчезли. У собак отмечались легкие каталептические явления, которые также исчезали на 2-й неделе лечения. Вместе с тем на животных было установлено незначительное токсическое действие на формулу крови, а также печень и другие внутренние органы, несмотря на применение высоких дозировок.

Мажептил ослабляет действие адреналина, не обладает антигистаминным эффектом, тормозит рвотное действие апоморфина, оказываясь в этом отношении в 150 раз сильнее аминазина. Наряду с этим при сравнении потенцирующего действия в отношении анальгезирующего эффекта морфина оказалось, что мажептил более чем в 3 раза слабее аминазина. Интенсивность вызываемого ими каталептического состояния у крыс при действии мажептила была в 150 раз сильнее, чем аминазина. Вместе с тем гипотермический эффект мажептила оказался меньшим, чем аминазина.

Эти примеры, как и другие данные изучения фармакологической активности мажептила, свидетельствовали о его большой силе действия, значительно превосходящей другие производные фенотиазина. Начиная с 1958 г., препарат применяется в психиатрической практике и наиболее изучен французскими авторами. Наряду с отдельными сообщениями об эффективности препарата при лечении психозов в ряде работ приводятся данные о хороших результатах лечения таких заболеваний, как хорея, тики, тортиколис, невроты с астенической, истерической симптоматикой и навязчивостями.

Как это имело место и в отношении других психотропных средств, первые сообщения французских авторов от-

личались восторженной оценкой нового препарата. Приводились примеры быстрого улучшения с последующей выпиской больных, которые годами находились в больницах и были резистентными ко всем видам терапии, включая лечение нейролептиками. В последующем оценка препарата становилась более сдержанной, особенно в связи с тяжелыми побочными явлениями. Мажептил не получил широкого применения в Англии и США.

Нам трудно убедиться в правдоподобности данных о том, что к середине 1961 г. с помощью мажептила было достигнуто значительное улучшение состояния более чем у 1500 психически больных, как об этом пишут фирмы, выпускающие препарат. Однако несомненным является факт, что появление в числе многочисленных производных фенотиазинового ряда такого препарата, как мажептил, явилось новым шагом вперед в лечении психозов и прежде всего шизофрении. Сводные статистические данные, основанные на большом числе больных разными формами шизофрении, насчитывают до 43% отличных, 30% хороших результатов и лишь 27% неэффективных случаев и ухудшений. Как бы мы ни относились к этим статистическим данным, учитывая разноречивость высказываний авторов, важно отметить, что, по мнению подавляющего большинства, мажептил оказывается эффективным именно в хронических случаях, ранее безуспешно лечившихся всеми другими видами терапии, включая интенсивную терапию различными производными фенотиазинового ряда.

Следующее важное свойство мажептила, отличающее его от других нейролептических средств, состоит в его эффективности при преобладании в клинической картине симптоматики, которая, как правило, хуже всего поддается лечению фенотиазиновыми производными. Так, по данным Делея, Деникера, Роперта, Баранда (Barande) и Эрельта (Eurielt), при гебефренной и кататонно-гебефренной шизофрении получено 37% хороших, 50% средних и 13% плохих результатов против соответственно 0%, 89% и 11% при лечении параноидной шизофрении. Если при этом учесть, что у больных гебефренно-кататонической шизофренией с давностью заболевания от 6 до 15 лет в 20% случаев получены хорошие результаты, то данные авторов покажутся еще более обнадеживающими.

Вместе с тем при галлюцинаторно-параноидной шизофрении отмечено благотворное влияние препарата на галлюцинации и бред, хотя по сравнению с действием других нейролептиков в данном случае не отмечено столь ясного и разительного эффекта, особенно в отношении обратного развития бредового синдрома.

Согласно данным Денхама и Карика (Denham, Carrick), из 58 хронически больных шизофренией с давностью заболевания не менее 10 лет у 32 достигнуты полные ремиссии, у 10 — очень хорошие улучшения, у 15 — улучшения и у одного больного улучшения не получено. При этом отмечалось, что особенно хорошо поддавались лечению галлюцинации, тяжелые нарушения поведения, апатия и несистематизированные бредовые идеи.

Интересно также отметить, что влияние мажептила на циркулярную симптоматику существенно не отличается от действия других фенотиазиновых производных. Сравнительно хорошо купируя маниакальные явления, они в то же время существенно не влияют на депрессии, а в ряде случаев способствуют их утяжелению.

Еще одна особенность действия мажептила состоит в том, что он не обладает столь характерным и быстро выявляющимся седативным свойством фенотиазинов и вообще нейролептиков, в связи с чем его применение для купирования шизофренического возбуждения весьма ограничено. Это, однако, не снижает его эффективности при лечении острых психотических состояний. И, наконец, побочные явления, возникающие в процессе лечения этим препаратом, столь сложны и характерны, что дали основание целому ряду исследователей вновь вернуться к терапевтической значимости побочных явлений, известных ранее по опыту лечения аминазином и другими фенотиазиновыми производными.

Существуют разные мнения об особенностях методики и клиники лечения мажептилом. Разнообразные предлагаемые авторами методики можно в соответствии с данными Дашае, Бенда, Тарди и Каро (Deshaies, Benda, Tardy и Carrot) разделить на постоянный и прерывистый методы.

Метод постоянного лечения мажептилом принципиально не отличается от методики лечения другими фенотиазинами. Перин, Ламер, Бальве, Броусоль,

Бертье, Божар, Ашантр, Рекве и Револь (Perrin, Lambert, Balvet, Broussole, Berthier, Beaujard, Achaintre, Requet, Revol) и ряд других авторов считают этот способ лечения предпочтительным, поскольку он сопровождается меньшим числом осложнений. Продолжительность лечения при этом способе составляет месяц и более, дозы 20—60 мг в день с постепенным их уменьшением и переходом в поддерживающую терапию.

Денбер, Райот и Кауфман (Denber, Rajotte и Kaufman) предлагают начинать лечение с внутримышечного введения препарата и переходить через 5 дней к приему препарата внутрь, повышая дозы в течение 3—4 недель до 100, а в отдельных случаях до 350 мг в день, что позволяет избежать таким образом тяжелых побочных явлений. Денхам и Каррик считают оптимальными дозы между 45 и 270 мг в день (при трехразовой даче).

Достижение антипсихотического эффекта, по мнению большинства авторов, является основанием к снижению уровня достигнутых доз, что рекомендуется делать медленно. Многие указывают на целесообразность поддерживающей терапии малыми дозами.

Прерывистое лечение основано на стремлении его сторонников вызвать «химический шок» или добиться развития выраженных экстрапирамидных явлений, которые якобы являются необходимыми для достижения терапевтического эффекта. Куаро (Coigault) и сотрудники для этой цели пользовались следующей методикой: начиная с 20 мг в день, они быстро повышали дозу по 10 мг в день на протяжении 5 дней либо проводили двухдневные курсы с прогрессивным повышением дозы до получения «химического шока».

Из предложений других авторов следует указать еще на методику Дашайе, Бенда и др., применявших введение дневной дозы мажептила однократно и повторявших такие сеансы 2—3 раза в неделю на протяжении нескольких недель.

Дозы, необходимые для достижения «химического шока», варьируют у отдельных больных от 30 до 100 мг 3 раза в день. Калиновский (Kalinowsky) приводит еще более высокие дозы от 100 до 350 мг в день.

Таким образом, если оптимальные дозы при непрерывном методе определяются достижением антипсихо-

тического эффекта, то при лечении прерывистым методом они зависят от быстроты появления и степени выраженности побочных явлений.

Авторы, предпочитающие этот способ лечения, обычно приводят в качестве аргументации своих взглядов случаи «выздоровлений», возникающих во время кризов моторного возбуждения, причем употребление корректоров, способствующих уменьшению побочных явлений, нередко приводило к новому ухудшению психического состояния. Однако в противоположность этому наблюдению ряда авторов, как и наши данные, говорят о том, что именно для мажептила характерна следующая особенность динамики процессов улучшения: у целого ряда больных терапевтический эффект наступает не в процессе, а после окончания лечения, т. е. тогда, когда исчезают имевшиеся неврологические побочные явления.

Таким образом, окончательного мнения о преимуществах того или иного метода до настоящего времени не существует. Что касается опыта применения мажептила в нашей стране, то его испытания в психиатрической клинике Центрального института усовершенствования врачей (Р. А. Наджаров) и наши наблюдения показывают, что прерывистый метод не имеет существенных преимуществ перед непрерывным, в то время как вызываемый им побочный эффект значительно тяжелее и болезненнее переносится больными. Принципиальной разницы в характере побочных явлений, вызываемых как постоянным, так и прерывистым методом, не имеется. Различие выражено главным образом в интенсивности нейро-вегетативных и сопровождающих их психических побочных явлений, которые ярче, отчетливее проявляются при прерывистом методе и тяжелее переносятся больными.

В числе побочных явлений, вызываемых мажептилом, в сущности представлены все варианты неврологических синдромов, описываемых при применении фенотиазиновых производных: акинетический, акинетогипертонический (паркинсонизм), гиперкинетогипертонический (тасикинезии) и пароксизмальный гиперкинетический и дискинетический (кризы моторного возбуждения, синдром Куленкампа — Тарнова). Психические побочные явления, сопровождающие неврологические

расстройства, особенно отчетливо выражены и закономерны при лечении мажептилом и как бы достигают своего наивысшего выражения. Особенно ярко и отчетливо проявляется депрессия, сопровождающая резкие стадии паркинсонизма, иногда достигающие состояния «окаменелости». Выраженность депрессии бывает различной, иногда по своей интенсивности она достигает степени тяжелых меланхолических состояний. У целого ряда таких больных удавалось наблюдать как бы изолированное критическое отношение к такой депрессии, которую они прямо связывали с назначением мажептила. Эта особенность помогла отличать такие депрессии от усиления мажептилом депрессивных явлений, имевшихся у больного до начала терапии. Это подтверждалось еще и тем, что после отмены препарата и исчезновения паркинсонизма исчезала и депрессия, часто уступая место эйфорическому настроению.

Все указанные выше побочные явления нередко возникают в определенной последовательности, закономерно сменяя друг друга в процессе терапии, особенно при быстром увеличении доз препарата, на что впервые обратил внимание Делей, Деникер, Попер, Бек, Баранд и Эрельт.

В первые 48 часов лечения преобладают акинетические явления, сопровождающиеся нарастающей вялостью, безынициативностью, «эмоциональным упадком сил». У 50% больных в этом периоде могут возникнуть гиперкинетические явления в виде кризов моторного возбуждения (местные и общие), которые протекают с тревогой, многочисленными жалобами на сильное недомогание и в ряде случаев уменьшаются при психотерапевтических попытках успокоения больных.

После первых 2 суток лечения к акинетическим явлениям присоединяются мышечная гипертония, нарастание паркинсонизма происходит с очень большой интенсивностью. В это время преобладает депрессивный фон настроения. На фоне паркинсонизма часто возникают гиперкинето-гипертонические явления с неодолимой потребностью к движениям, которые больной нередко повторяет как автомат. Присоединение этих явлений, как правило, сочетается с появлением на фоне депрессии чувства внутреннего беспокойства, непоседливости, нетерпеливости.

В последующие дни лечения по мере повышения доз и увеличения концентрации мажептила в организме особенно отчетливо начинают проявляться вегетативные расстройства в виде повышенной потливости, слюнотечения, себорреи. Отмечается тенденция к гипотонии и брадикардии. В психическом состоянии появляется повышенная сонливость днем, иногда сопровождающаяся бессонницей в ночное время.

После прекращения лечения и отмены препарата происходит обратное развитие симптоматики, как правило, повторяющее в обратном порядке ее возникновения. Затем появляется эйфория, иногда достигающая степени гипоманиакальных состояний. Именно в это время обнаруживается максимальный терапевтический эффект.

Известный теоретический и практический интерес представляют наблюдения за динамикой некоторых неврологических симптомов, развивающихся в процессе терапии, о чем говорят, в частности, Делей и Деникер. Уже в первые дни лечения удается наблюдать повышение тонуса мышечной мускулатуры лица, особенно верхней его части. К 4-му дню лечения (доза 60 мг в день) удается наблюдать повышение тонуса орбитальной мускулатуры и мышц век, вскоре повышается тонус околоротовой и носовой мускулатуры, что приводит к подчеркиванию носогубных складок. К концу первой недели (доза 160 мг) нарастает тонус надбровной и лобной мускулатуры, а к концу 2-й недели гипертония распространяется на ротовую и подбородочную мускулатуру — мимика лица приобретает застывшее выражение. Если на этом этапе прекратить лечение, ослабление мышечного тонуса происходит в порядке, обратном его возникновению.

Примерно такая же последовательность отмечена в динамике нарушений произвольных движений отдельных мышечных групп, с удивительной точностью повторяющая этапы нарастания гипертонии.

Гиперкинезы лицевой мускулатуры, как правило, проявляются двояко. Пароксизмальные гиперкинезы обычно возникают в первые дни лечения при повышении доз. В отличие от гиперкинезов, наблюдающихся при лечении другими фенотазиновыми или бутирофенонами, они возникают чаще и локализуются преимущественно

ственно в глазодвигательной мускулатуре и чаще распространяются на жевательную, ротовую и языко-двигательную мускулатуру. При этом возникает своеобразный, характерный именно для мажептила синдром непреодолимого вытягивания языка. Больные начинают внезапно жаловаться на чувство увеличивающегося, «распухающего» языка, вслед за чем начинаются собственно гиперкинезы: вначале мелкие движения языка, напоминающие лакание, затем язык пароксизмально высовывается, как бы вывешивается из полости рта, после чего развивается судорожное сокращение (тризм) жевательной мускулатуры.

Все эти явления, впервые описанные Куленкампом и Тарновым, крайне тягостны для больного, сопровождаются затруднением дыхания, синюшностью лица, набуханием вен. В отдельных случаях затрудненность дыхания приобретает характер грозного осложнения, требующего ставить вопрос об интубации или трахеотомии. Однако в подавляющем большинстве случаев указанное расстройство сравнительно быстро ликвидируется внутримышечной инъекцией 2—3 мл кофеина или галоперидолом и психотерапевтическим воздействием на больного. Мы наблюдали прекращение пароксизмального гиперкинеза языка несколькими ободряющими и успокаивающими больного фразами, сопровождавшимися осторожным массированием языка и жевательной мускулатуры.

Второй, более редкий тип гиперкинезов лицевой мускулатуры характеризуется продолжительными гиперкинезиями (или дискинезиями по Зигвальду и Бутье), жевательной и околоротовой мускулатуры. Больные как бы облизывают языком пересохшие губы, совершают сосательные, жевательные движения, столь часто наблюдаемые при лечении другими фенотиазиновыми производными.

О мерах по облегчению пароксизмальных гиперкинезий мы уже упоминали. Что касается лечения других неврологических побочных явлений, в частности акинето-гипертонических, то с наибольшим успехом применяются антипаркинсонические средства и в первую очередь артан. Назначать его целесообразнее за 3—5 дней до начала лечения мажептилом и продолжать в процессе терапии. Согласно данным большинства авторов и на-

шим наблюдениям, благодаря этому в значительной степени смягчается побочная паркинсоническая симптоматика. Ламбер, Морель и Перин (Lambert, Maugel, Perrin) с успехом применяли в качестве корректора дипразин (фенерган) в виде инъекций. По данным Денхама, хороший антипаркинсонический эффект достигается назначением когентина в дозах 2—6 мг. Имеются указания о благоприятном успокаивающем и даже антипаркинсоническом действии аминазина и левомепромазина. Субра и Оге (Subra и Auge), применявшие прерывистый метод лечения (в дозах до 60 мг по 5 дней с перерывом в 2 дня), рекомендуют следующие средства, уменьшающие тяжесть побочных явлений.

1. Психотонические — пиридрол, меридил, амфетамин, препараты камфары.

2. Антипаркинсонические — артан.

3. Производные фенотиазина — левомепромазин по 30 мг на ночь.

Кроме того, ежедневно рекомендуется назначать по 150 мг солянокислого орфенадрина, а в случае необходимости дипракол в инъекциях.

Мы с успехом применяли галоперидол (по 1 мг) для ликвидации гиперкинетических кризов, вызываемых мажептилом.

Наряду с массивностью и яркостью неврологической побочной симптоматики, соматические побочные явления, возникающие в процессе лечения мажептилом, сравнительно немногочисленны. Мажептил не вызывает сколько-нибудь серьезных нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, если не считать неустойчивости пульса с тенденцией к тахикардии. Существенно не меняется также формула крови, хотя, по данным Риве и Пелера (Rives, Pellerat) и др., отмечается повышение в процессе лечения содержания протромбина крови. Не описаны также осложнения со стороны печени [если не считать одного случая преходящей желтухи (Денбер, Райот и Кауфман)] и почек; приводятся отдельные наблюдения задержки или недержания мочи, также носящие преходящий характер.

В процессе лечения могут возникать пневмонии, носящие, по-видимому, гипостатический характер (Денхам и Карик), а возможно и связанные также со спазмами дыхательной мускулатуры во время гиперкине-

ческих кризов. По данным авторов, такие пневмонии хорошо поддавались лечению антибиотиками.

Из других побочных явлений укажем на наиболее часто встречающиеся нарушения ритма сна, головные боли, слезотечение, сальность лица, повышенную потливость, мено- и метроррагии, нарушения аккомодации. Все эти нарушения кратковременны, легко проходят при дополнительном симптоматическом лечении (там, где оно необходимо).

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что в отличие от других фенотиазиновых производных терапия этим препаратом требует серьезного отношения к нему, осторожности и четкой организации. Лечащий врач и персонал должны хорошо знать все особенности клини- ки терапии мажептилом, чтобы уметь вовремя предупредить переход от обычных побочных явлений к серьезным осложнениям. Хотя, как мы указывали, осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы минимальные, однако кризы моторного возбуждения или пароксизмальная дискинезия языка с задержкой дыхания и пр. являются серьезной нагрузкой на сердце и сосуды. Несмотря на то что многие зарубежные авторы указывают на полную безопасность препарата даже у стариков и рекомендуют начинать лечение с 10 мг в день (Ламбер и др.), мы тем не менее предлагаем соблюдать оправданную осторожность и в каждом случае производить предварительное соматическое обследование.

Следует подчеркнуть, что мажептил является одним из наиболее активных препаратов фенотиазинового ряда, в частности пиперазиновых производных, и обладает широким диапазоном действия. Главная его особенность состоит в том, что благодаря наличию пиперазинового кольца и введению сульфамидной группы достигнута наибольшая выраженность характерного для пиперазиновых производных растормаживающего активирующего действия. Это позволяет значительно глубже воздействовать главным образом на резистентные к другим видам терапии затяжные кататонические, кататоно-гебефренные, апатобулические и другие состояния. В то же время седативное, купирующее возбуждение действия мажептила выражено слабее, чем у аминазина, что, возможно, открывает определенные перспективы сочетанного применения этих препаратов.

2. Алкалоиды раувольфии

Нейролептическими средствами, которые вошли в психиатрию почти одновременно с первым фенотиазиновым производным — аминазином, являются алкалоиды раувольфии (*Rauwolfia*).

Свое название они получили от индийского растения *Rauwolfia Serpentina* Betham, произрастающего в Индии, на Цейлоне, Яве и Малайском полуострове и впервые описанного Леонардом Раувольфом в 1582 г.

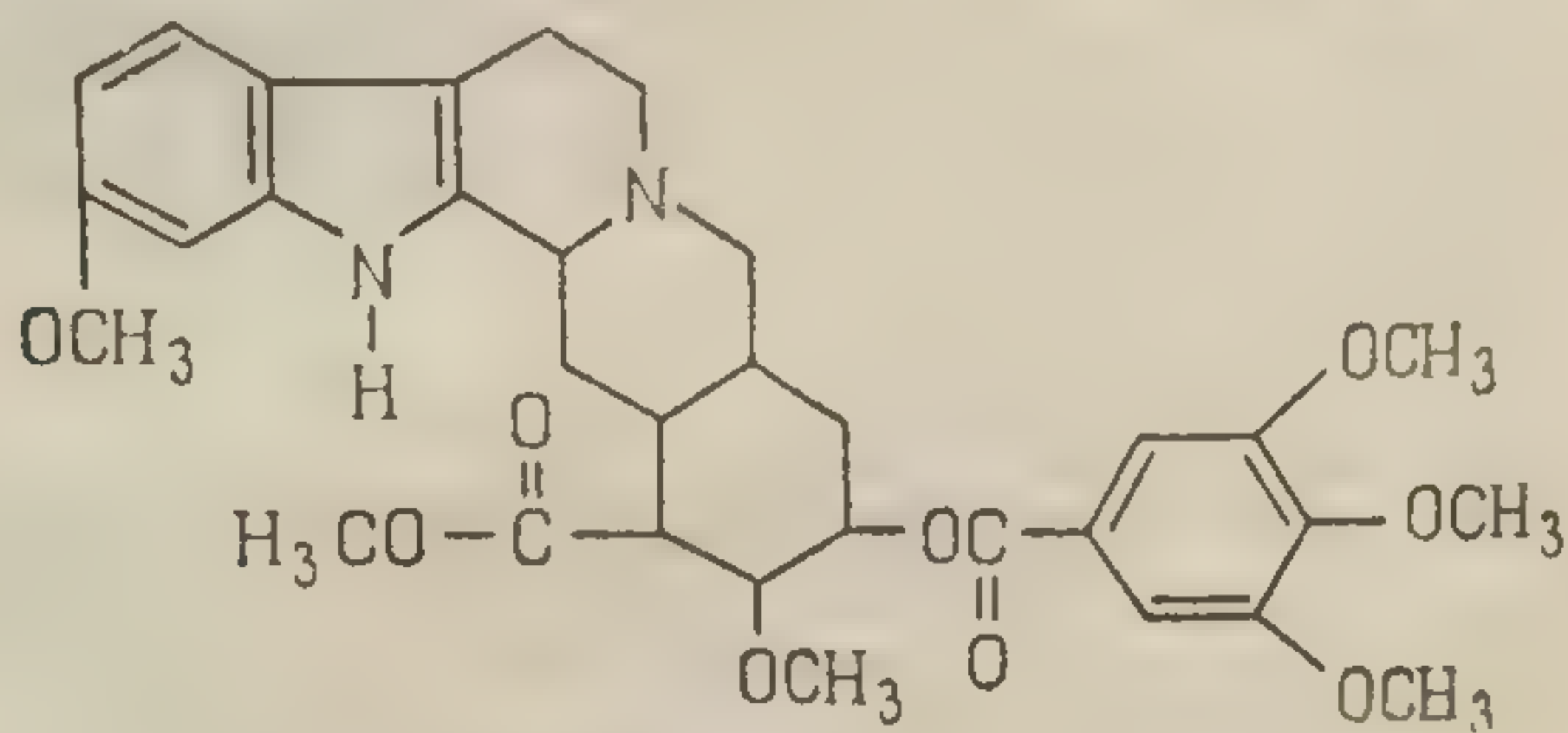
Препараты раувольфии на протяжении многих веков применялись в Индийской народной медицине как жаропонижающие, помогающие при укусах змей и лечении дизентерии. Имеются указания и на применение его и для лечения таких психических расстройств, как безумие, ипохондрия, бессонница. В наше время, в 1931 г., в индийской литературе Сен (Sen) и Боз (Bose) сообщили о результатах лечения экстрактом раувольфии маниакальных психозов, в 1933 г. были опубликованы данные о гипотензивном и седативном свойствах раувольфии. В 1952 г. Мюллер, Шлиттер и Бейн выделили кристаллический алкалоид из корня раувольфии, дав ему название «резерпин» и в этом же году было освоено его производство для медицинских целей, а в 1953 г. Вебер (Weber) и Хаким (Hakim) применили его для лечения больных шизофренией. В 1956 г. резерпин был получен синтетическим путем.

Такова предыстория практического применения алкалоидов раувольфии в психиатрии. Синтезирование и производство этих препаратов вначале имело основной целью применение резерпина для лечения гипертонической болезни. Однако очень быстро было обращено внимание на его седативное действие, после чего началось широкое использование препарата в психиатрии. Так же, как и аминазин, резерпин пришел в психиатрию из соматической медицины. Оба они почти одновременно явились первыми психотропными средствами и были с восторгом встречены учеными и практическими врачами. В последующие годы как аминазин, так и резерпин проделали примерно одинаковую эволюцию от попыток лечения ими почти всех психотических состояний, затем разграничение их седативного и лечебного действия при терапии шизофрении и, наконец, к попыт-

кам выработки дифференцированных показаний, которые как в одном, так и в другом случае еще не привели к достоверным данным.

Как мы увидим дальше, много общего было при оценке эффективности обоих препаратов в отношении к побочному экстрапирамидному эффекту. Однако если применением аминазина было положено начало синтезированию новых, более эффективных фенотиазиновых производных, то алколоидам раувольфии было суждено ограничиться резерпином и существенно не отличающимся от него при применении в психиатрии дезерлидином и ресцианамином, хотя в настоящее время и производится около 70 чистых и комбинированных препаратов раувольфии. Поэтому описанием резерпина в сущности ограничивается изложение данных об этой группе нейролептических средств.

Резерпин, раунатин, серпазил, квиесцин, кристозерпин, раунорин, раунова, раусед, рауседин, резерпид, резерлекс, ривазин, роксиноид, сандрин, седараупин, серфин, серпилоид, серпин, серпазол, эскасерп.



Резерпин

3, 4, 5-триметоксибензоил-метил резерпат.

Отечественной промышленностью выпускается раунатин, содержащий также алкалоиды серпентин, резерпин, аймалин. В каждой таблетке содержится 2 мг препарата.

Изучению фармакологических свойств резерпина посвящена большая литература. Уже первые экспериментальные исследования, проведенные в 1952 г., обнаружили эффективное седативное действие с торможением интероцептивных рефлексов, которое в то же вре-

Особое внимание
живному дейс
после взве
диастоличес
злено также
докринную си
ых производны
влиянием на сек
вем функций к
лафизарную с
Относительно
его мнения не
зает, что резерп
арковые центр
нервной систем
зает, что резерп
ской области, с
более поздних
ном изучении
лика и собака
Сулстером и Бр
рое показало,
главным стим
ских центров,
ральному тор
В последни
ковский, мног
на обмен био
способности
10 № заказа 475

мя не сопровождалось наркотическим и гипнотическим эффектом, хотя и удлиняло сон и потенцировало действия снотворных. В последующем были установлены другие стороны действия резерпина: гипотермическое действие, усиление действия веществ, вызывающих судороги (кардиозол, кофенин), и уменьшение эффекта противосудорожных средств (люминал и др.), антагонизм в отношении действия анальгезирующих средств и др. В отличие от аминазина он не блокирует адренорецепторы и обладает отчетливым холинергическим действием, выражающимся в сужении зрачков, брадикардии, усилении перистальтики, повышении кислотности желудочного сока. Ганглиоблокирующим действием резерпин не обладает.

Особое внимание было уделено центральному гипотензивному действию резерпина, в течение нескольких часов после введения которого постепенно снижается как диастолическое, так и систолическое давление. Установлено также своеобразное воздействие резерпина на эндокринную систему, отличающее его от фенотиазиновых производных, которое связывают с тормозящим влиянием на секрецию андрогенных гормонов, усилением функций коры надпочечников и воздействием на гипофизарную систему.

Относительно механизмов действия резерпина единого мнения не существует. Большинство авторов считает, что резерпин действует преимущественно на подкорковые центры, повышая тонус парасимпатической нервной системы. Химвич (Himwich), например, считает, что резерпин, подавляя действие гипоталамической области, стимулирует ретикулярную формацию. Из более поздних данных следует упомянуть о сравнительном изучении действия аминазина и резерпина на кроликах и собаках, проведенное в 1961 г. Богдански, Сулстером и Бродье (Bogdanski, Sulser, B. Brodie), которое показало, что резерпин, по-видимому, является главным стимулятором подкорковых парасимпатических центров, тогда как аминазин способствует центральному торможению симпатической активности.

В последние годы, как на это указывает М. Д. Машковский, много внимания уделяется влиянию резерпина на обмен биогенных аминов в мозгу и, в частности, его способности понижать уровень серотонина и адрена-

лина. Именно с этим связывается седативный нейролептический эффект резерпина, а также его депрессивное действие в противоположность влиянию стимулирующих антидепрессивных психотропных средств, повышающих уровень серотонина в мозгу и уменьшающих депрессивное действие резерпина (см. раздел об ингибиторах моноаминооксидазы).

Благодаря установлению антагонистического действия резерпина и ингибиторов моноаминооксидазы в работах многочисленных авторов была показана корреляция между концентрацией серотонина и седативным влиянием резерпина [Эранко и Хопсу (Eranke и Hopsu), Коста и Пшейдт (Costa и Psheidt) и др.]. Однако в этом вопросе еще полной ясности не достигнуто и многие исследователи, в частности Блейлер (Bleuler), считают, что объяснение механизма действия резерпина на обмен серотонина может лишь носить характер рабочей гипотезы. Таким образом, даже при кратком ознакомлении с основными свойствами резерпина видно, что наряду с целым рядом свойств, общих с аминазином, имеют место существенные различия как в его фармакологических особенностях, так и в механизмах действия. Возможно, с этим обстоятельством связаны некоторые специфические для резерпина стороны его клинического применения.

Первые сообщения, посвященные широкому применению резерпина, относятся к 1954 г. В одном из первых сообщений Клайн на основании лечения 411 психически больных, главным образом больных шизофренией, получил хорошие результаты у больных с преобладанием в клинической картине тревоги, навязчивостей, заторможенности и негативизма. По его мнению, резерпин показан при всех видах возбуждения, независимо от его генеза. В том же году Носе, Уильямс и Раппорт (Nose, Williams и Rappoport), применяя более высокие дозы вначале внутривенно или внутримышечно (1—10 мг в день), затем по 2 мг внутрь и длительные сроки лечения (до 7 месяцев), получили до 80% улучшений у 74 тяжелых психически больных, которое они рассматривали как «реорганизацию личности». Вебер предложил еще более высокие дозы — вначале 10—20 мг внутримышечно, затем через несколько дней внутрь по 6 мг. Он получил хороший седативный эф-

фект у 24 из 33 больных, причем наилучшие результаты были достигнуты при маниакальных состояниях. Автор отмечал, что особенность действия резерпина состоит в углублении сна, замедлении психических процессов с некоторым понижением инициативы и безразличием.

В последующем одна за другой публиковались работы многочисленных авторов, которые приводили самые разнообразные данные относительно эффективности резерпина при различных психопатологических состояниях. При этом в большинстве работ подчеркивалась большая эффективность резерпина при лечении больных шизофренией, чем это имело место при лечении другими методами, что отмечает, в частности, А. Л. Андреев, одним из первых применивший резерпин в нашей стране (1955).

Особенно важными были данные о хороших результатах, достигнутых при лечении хронических больных шизофренией, о чем сообщали В. М. Банщикова, Р. Г. Голодец, С. Г. Жислин, И. Г. Равкин, В. Е. Галенко, А. И. Ходаба, Холистер, Кригер, Криндель и Робертс (Hollister, Krieger, Kringel и Roberts), Корнетский, Хамфрис и Эвартс (Kornetsky, Humphries и Evarts), Макдональд, Элсворс и Эннис (Mac Donald, Ellsworth и Eniss), Перл, Вандеркамф, Олсен (Pearl, Vanderkamp, Olsen) и др.

В целом ряде работ подчеркивались преимущества резерпина перед другими, ранее применявшимися методами лечения. Так, Гетц, Рой, Томпсон и др. (Gaitz, Roy, Thompson) на основании сравнительных данных показали, что резерпин эффективнее и значительно безопаснее всех других методов лечения, включая инсулин, электросудорожную терапию и др. В большинстве сообщений указывалось, что в результате применения резерпина резко уменьшилась необходимость применения электросудорожной терапии при лечении острых и хронических шизофренических состояний, а в ряде психиатрических больниц США она была вообще прекращена [Клайн, Ташлер и Чермак (Tashler и Chermak) и др.].

Поскольку аминазин и резерпин появились в психиатрии почти одновременно, когда производства новых фенотиазиновых производных еще не было, естественно, что наряду с работами, посвященными резерпину, в эти годы начали широко публиковаться данные о сравни-

тельной оценке этих препаратов. К сожалению, в одних работах преимущества того или другого препарата основываются на описании отдельных случаев улучшений, наступавших в процессе лечения резерпином больных, ранее безуспешно лечившихся аминазином, как это имеет место, например, у Хильдербрандта (Hilderbrandt). В других — сравнительная оценка производится суммарно, статистическим методом, вследствие чего имеют место противоречивые данные. Так, Курлянд (Kurland) на основании изучения 400 больных показал преимущества аминазина (15% выписанных) перед резерпином (6,4% выписанных). Делей, Деникер, Тардые (Thardieu) и Лемперьер приходят к противоположным выводам: аминазин не дал положительных результатов у 45% больных, тогда как резерпин оказался неэффективным только у 37% больных.

Третью точку зрения отстаивали многие авторы, которые доказывали, что эффективность обоих препаратов, степень выраженности побочных явлений, количество осложнений и противопоказаний примерно одинаковы [Ринальди, Руди и Химвич (Rinaldi, Rudy и Himwich), Целер, Графанино, Кулен и Ритман (Zeller, Graffagnino, Cullen, Rietman), Ковитц (Kovitz) и др.]. Таким образом, и на примере рассмотрения резерпина мы имеем еще одну возможность убедиться в непродуктивности такой суммарной, статистической оценки эффективности препаратов, господствующего в зарубежной литературе. Лишь в некоторых работах имеются попытки более глубокого изучения отдельных сторон действия обоих препаратов, на основании чего даются рекомендации о дифференцированных показаниях к их применению для лечения шизофрении.

Целер (Zeller) и сотрудники считают, что преимущества аминазина состоят в быстроте действия (24—48 часов против 7—8 дней у резерпина). Исходя из этих особенностей, большинство авторов предпочитали употреблять аминазин при острых психотических шизофренических состояниях (Делей и сотрудники; Гольдман и др.), тогда как резерпин более показан при необходимости длительного лечения в хронических случаях. Но и в этом вопросе до настоящего времени имеются разногласия. Так, например, Шанвер (Shanver) и соавторы, недавно проводившие сравнительное изучение цен-

ности аминазина (200 мг в день) и резерпина (2 мг в день), установили, что в начальных стадиях ремиссий эффективность препаратов примерно одинакова, тогда как при более длительном лечении аминазин дает лучшие результаты.

По мнению большинства авторов, преимуществом резерпина является его сравнительно большая эффективность при лечении хронических больных шизофренией, как на это указывают Хильденбранд, Браумбергер (Braumberger), Уинг и многие другие, хотя, как показало изучение большого материала, резерпин, как и аминазин, не предотвращает развития хронических форм шизофрении, что подчеркивают Гросс, Харрингтон, Майер-Гросс (Gross, Harrington, Mayer-Gross), Нойес и Колб (Noyes и Kolb).

Следует отметить, что в последующие годы в связи с применением других производных фенотиазинового ряда и эта точка зрения оказалась поколебленной, и в литературе последних лет имеет место противоречивость мнений. Если Перл (Pearl) и соавторы, Эйд, Ландгребе (Landgrebe) продолжают считать резерпин показанным при лечении хронической шизофрении, то Неве, Лермит и Рюйе (Neveu, L'Hermit, Ruyet), Сегал и Шапиро (Segal, Shapiro) и многие другие не получали терапевтического эффекта, а у отдельных больных наступало ухудшение состояния.

Вопрос о клинических показаниях к лечению резерпином больных с различными формами шизофрении остается до настоящего времени не разработанным. Так, Делей и сотрудники, Флюгель, Милке (Mielke) считают резерпин наиболее эффективным при лечении кататонической формы, тогда как Хачteman и Пфлюгтельдер (Huchteman и Pflugtelder) получали улучшения лишь во время острых кататонических состояний. Другие (Ландгребе) считают, что наилучший эффект достигается при параноидной шизофрении, о чем пишут также советские исследователи (З. Трущинская, Г. М. Ханларян и Н. Н. Шрейдер и др.). Если большинство авторов считает простые и гебефренные состояния неблагоприятными для лечения резерпином (Барса и Клайн, Милке), то Флюгель говорит о благоприятном прогнозе при лечении гебефрении, а Делей и сотрудники утверждают, что резерпин оказывает более глубокое влияние на

аффективную недостаточность при простой и кататонно-гебефренной форме, чем аминазин.

В отдельных работах зарубежных авторов (Барса и Клайн, Вебер, Милке) имеются указания на динамику обратного развития психопатологических расстройств в процессе лечения резерпином. Так, в процессе наступающего улучшения вместе с успокоением больных и упорядочением их поведения уменьшается недоступность, речевая разорванность. Обращается внимание на более раннее исчезновение галлюцинаторных явлений, которые, согласно данным Л. Л. Рохлина и М. В. Песковой, Л. Л. Рохлина и С. С. Туровской, обнаруживали некоторую закономерность обратного развития. Наступало как бы «таяние» галлюцинаторной симптоматики, постепенное лишение ее непрерывности, императивной и аффективной насыщенности с неуклонной тенденцией к побледнению, а затем полному исчезновению. Часто истинные галлюцинации сменялись псевдогаллюцинациями и наоборот. По данным О. П. Вертоградовой, резерпин оказывался эффективным в тех случаях вербального галлюциноза при шизофрении, когда он протекал с депрессивной окраской. О преимуществах резерпина перед аминазином при лечении вербального галлюциноза говорят Г. А. Бревнова, Н. Ф. Светлакова, И. Н. Смагин, А. Е. Янковский и др. Что касается динамики обратного развития бредового синдрома, то она существенно не отличается от влияния аминазинотерапии: в тех случаях, когда резерпин оказывался эффективным, обычно в первую очередь наблюдалось ослабление эмоциональной насыщенности бреда, который постепенно переставал определять поведение больных — наступала деактуализация бредовых переживаний. У некоторых больных на протяжении длительного времени хотя и обнаруживался бред, но они относились к нему безучастно или диссимулировали его. Из находившихся под нашим наблюдением больных параноидной шизофренией, лечившихся резерпином, в подавляющем большинстве случаев, несмотря на дезактуализацию бреда, позволяющую больному длительное время сохранять правильное поведение, бредовые явления полностью не исчезали и критического отношения к ним не возникало. Очень часто имели место явления «прикрытия», «зашторивания» бредовых явлений или, по

нашей терминологии, возникновения «псевдоремиссий», описанных в отношении аминазина. Ни в одном случае, как по нашим наблюдениям, так и по литературным данным, с помощью резерпина не удалось добиться обратного развития систематизированного бреда. Малоэффективным оказалась терапия бреда и при парафренических состояниях.

Дольше других психопатологических явлений держатся такие симптомы, как манерность, резонерство. Если критическое отношение к психотическим явлениям и возникает, то развивается оно в последнюю очередь. Из других шизофренических синдромов следует упомянуть о признаваемой всеми авторами эффективности резерпина при лечении маниакальных состояний.

Резюмируя приведенные данные относительно применения резерпина при лечении шизофрении, следует отметить, что на современном этапе психотропной терапии шизофрении новые фенотиазиновые производные в значительной мере вытеснили резерпин из числа нейролептических средств, употребляющихся для лечения шизофрении, особенно в отношении острых состояний, протекающих с обильной психопатологической симптоматикой, возбуждением и пр. Интерес к резерпину в настоящее время снизился как у практических врачей, так и у исследователей. В отечественной и зарубежной литературе сейчас резерпин описывается лишь в единичных работах.

Однако полностью исключить резерпин из числа нейролептических средств было бы неправомерно. До последнего времени ряд авторитетных исследователей продолжает утверждать, что резерпин может и должен применяться при лечении определенных состояний в рамках шизофрении (Л. Л. Рохлин, Эйд, Браун и др.). Речь идет о случаях хронической шизофрении с многолетним течением заболевания и резистентных к другим видам терапии, включая фенотиазиновое лечение, инсулинотерапию, электросудорожную терапию.

К сожалению, в работах всех авторов не удается найти описания клинических особенностей таких больных, у которых наблюдалось улучшение при лечении резерпином, чтобы установить показания к такой терапии. Наши собственные наблюдения также пока не дают оснований определенно высказываться по этому по-

воду. Можно лишь утверждать, что более углубленное изучение особенностей клинического состояния и течения заболевания показало, что среди больных, у которых отмечались улучшения при переходе к резерпино-терапии, преобладали больные, в клинической картине которых имелись такие признаки, свидетельствующие о благоприятных прогностических тенденциях, как наличие хороших ремиссий в прошлом, эмоциональная сохранность, отсутствие полиморфизма в клинической картине и однообразной гебефренно-кататонной симптоматики, наличие депрессивного оттенка в психопатологических проявлениях и др.

Другая важная сторона в применении резерпина при шизофрении состоит в следующем: мы не касались обширного вопроса о показаниях к лечению резерпином психопатологических явлений в пределах других нозологических единиц и, в частности, при сосудистых психозах, чему посвящена обширная как зарубежная, так и отечественная литература. В общем считается, что в ряду других нейролептических средств резерпин является наиболее показанным именно при этих состояниях. Согласно как нашим данным, так и наблюдениям других авторов (Л. Л. Рохлин и С. С. Туровская), наиболее успешным оказывается применение резерпина при лечении шизофрении именно тогда, когда в генезе заболевания и в особенностях клинической картины значительная роль принадлежит сосудистому фактору. Это в основном случаи поздней шизофрении, сочетающиеся с атеросклеротическими и гипертоническими расстройствами. Несмотря на несомненно меньшую эффективность резерпина как в качестве седативного средства, так и при длительном лечении шизофрении по сравнению с сильнодействующими фенотиазиновыми производными, тем не менее и в некоторых других случаях назначение резерпина оказывалось оправданным.

Что касается эффективности резерпина при различных формах шизофрении, то у нас, как и у упомянутых выше авторов, нет определенного мнения о специфическом влиянии резерпина на определенные формы, если не считать общего впечатления о его более благоприятном воздействии при параноидной форме, что, кстати, характерно и для всех остальных нейролептических

средств. Практически важным преимуществом резерпина перед аминазином и многочисленными другими нейролептическими средствами является также возможность его применения в случаях, когда аминазин противопоказан в связи с соматическими нарушениями. В первую очередь речь идет о больных с заболеваниями печени, острым ревматизмом, нарушениями проводимости сердечной мышцы, гипертонией, склонностью к аллергическим реакциям и т. п. У этих больных в целом ряде случаев резерпин оказывается незаменимым, а иногда и единственным средством лечения.

Побочным явлениям при лечении резерпином посвящена обширная литература. На наличие неврологических побочных явлений, возникающих в процессе лечения резерпином, обратили внимание авторы, впервые применявшие его в клинике. Клайн, Блейлер, Стенли, Хачтеман и Пфлюгтельдер и многие другие установили прямую зависимость экстрапирамидной симптоматики от применяемых доз и индивидуальных особенностей больных. В основном экстрапирамидные явления при лечении резерпином сходны с побочными явлениями, характерными для фенотиазиновых производных. Динамика их развития во многом повторяет последовательность, свойственную вообще нейролептическим средствам. Вместе с тем паркинсонические явления при лечении резерпином обладают рядом особенностей. Так, по данным Хачтемана и Пфлюгтельдера, паркинсонический синдром редко встречается в своем полном выражении. Преобладает амимия (68%), тремор (51%); ригидность наблюдается всего лишь в 3% случаев. Фогель (Fogel) находил паркинсонические явления у 15% больных, хотя ряд авторов, применявших более высокие дозы, считает, что при лечении резерпином паркинсонизм бывает даже чаще, чем при аминазине (Кинросс-Райт, Нойес и Колб и др.). Другая особенность резерпинового паркинсонизма состоит в преобладании вегетативных расстройств (сальность лица, гиперсаливация) над гипертоническими — мышечная ригидность, затруднения речи и др., которые встречаются реже.

К гиперкинетическим явлениям следует отнести опистодонические Флюгелем и Блейлером моторное беспокойство, сопровождающееся тремором, болезненными спазмами мышц, тикообразные и хореотические движения, кото-

рые, как правило, возникают при применении высоких доз или при резкой отмене препарата. Сходные описания имеются в работах французских авторов (Делей, Деникер, Тардые, Лемперьер), которые указывают также на миоклонии, дрожание, напоминающее озноб, стремление находиться в постоянном движении, обозначая данный синдром как «серпазиковую тасикинезию». Следует отметить, что эти особенности побочных явлений, стоящие в противоречии с основным седативным действием резерпина, уже в 1955 г. дали основание клинике Делей рассматривать их в качестве благоприятного свойства резерпина, свидетельствующего о его терапевтической эффективности, что нашло свое дальнейшее подтверждение в последующем в связи с применением мажептила и галоперидола. С этой точкой зрения, однако, не согласились Азима, Кент, Клекхорн (Cleghorn), Блейлер, Брандер (E. Brander) и др., считая наступление обострений в состоянии больных в процессе лечения неблагоприятным прогностическим признаком, свидетельствующим о токсическом действии и требующим отмены резерпина.

С описанными гиперкинетическими явлениями не следует смешивать обострения в состоянии больных, которые описывают ряд авторов не в качестве нежелательного побочного действия резерпина, а как закономерный этап клиники терапии резерпином. Так, Барса и Клайн выделяют три фазы действия резерпина: начальная, седативная, возникает на протяжении первых 10 дней от начала терапии и заключается в успокоении возбужденных больных, сонливости, снятии эмоционального напряжения. Затем может возникнуть фаза обострения — «турбулентная фаза», длящаяся от одного дня до 2 недель и протекающая с обострением психопатологической симптоматики, возбуждением, тревогой, усилением ранее не выявляющихся бредовых идей и галлюцинаций. Все эти явления обычно исчезали при повышении доз, не сопровождалась выраженными экстрапирамидными расстройствами, что позволило авторам отнести их не к осложнениям, а к особенностям клинического действия резерпина. Последняя, третья, «интегративная фаза» чаще начинается со 2—3-й недели после окончания обострения и заключается в постепенном нарастании улучшения.

Авторы полагают, что описанные ими обострения чаще носят благоприятный прогностический характер, так как улучшения в состоянии бывают чаще именно у этих больных.

Как бы промежуточное положение между этими двумя точками зрения занимает позиция Хаза, который, с одной стороны, сравнивает обострения в состоянии больных, сопровождающиеся внутренним беспокойством, суеживостью, непоседливостью, с аминазиновой акатизацией, т. е. считает их побочным эффектом. В то же время он связывает эти состояния с недостаточностью доз резерпина, ведущих к растормаживанию больных, тогда как при применении высоких доз преобладает седативное влияние препарата.

Внимательное изучение динамики состояния больных резерпином в процессе развития у них побочных явлений обнаруживает те же закономерности, которые были нами описаны в общей характеристике нейролептических средств. Речь идет о вегетативной неустойчивости, сонливости, утомляемости, слабости, заторможенности в начале лечения, описываемых В. Е. Галенко и А. И. Ходоба, Корнелло (Cornello), Хачтеман, Пфлюгтельдер и др. (седативная фаза по Барса и Клайну), которые затем по мере повышения доз сменяются вялостью, сочетающейся обычно с нарастанием акинетических (паркинсонических) явлений.

Интересно также отметить еще одну аналогию в побочных явлениях, вызываемых резерпином и, как это будет сказано ниже, галоперидолом. Согласно общему мнению, бессонница является достаточно частым симптомом, наблюдающимся при лечении резерпином (Флюгель и др.). При этом, по мнению многих авторов, бессонница при лечении резерпином часто является предвестником развивающихся экстрапирамидных расстройств и депрессивных состояний. При лечении галоперидолом, резко отличающимся от резерпина как по химическим и фармакологическим свойствам, так и по особенностям своего действия, бессонница также является наиболее ранним симптомом, свидетельствующим о передозировке препарата и скором наступлении экстрапирамидных нарушений.

Наиболее типичным побочным явлением, свойственным резерпину, является депрессия, которая возникает

на более поздних этапах лечения, обычно при применении высоких доз, и, как правило, сопровождается паркинсоническими расстройствами.

В противоположность мнению Носе и соавторов (Nose), Дэвиса и Шепарда (Davies и Shepherd) и др., считавших вначале резерпин эффективным средством лечения депрессий, Кинросс-Райт первым обратил внимание на ухудшение состояния при лечении резерпином больных депрессиями. В последующие годы, согласно данным Вашпреса, Блюмберга, Финка, Мюллера (Wachspres, Blumberg, Fink, Miller) и ряда других авторов, это стало единым мнением. Сейчас считается установленным, что депрессия чаще вызывается резерпином, чем аминазином, хотя отдельные исследователи рассматривают это не как результат токсических свойств препарата, а относят за счет провоцирования резерпином уже имеющейся готовности к депрессии (Гольдман и др.). В последние годы возникновение депрессии прямо связывается с влиянием резерпина на уровень серотонина в мозгу.

Из других неврологических расстройств, встречающихся при лечении резерпином, следует упомянуть о судорожных припадках (Барса и Клайн), которые иногда возникают при обратном развитии паркинсонических явлений после снижения доз.

К соматическим побочным явлениям прежде всего следует отнести гипотонию, которая возникает уже после первых приемов препарата. Особенно отчетливое снижение как диастолического, так и систолического давления развивается на протяжении первой недели лечения. Если при этом учесть, что наряду с этим резерпин почти в половине случаев вызывает брадикардию, то опасность возникновения ортостатических коллапсов и явлений сердечной недостаточности станет очевидной. О наибольшей частоте коллапсов в числе других осложнений, возникающих при лечении резерпином, говорят почти все авторы. Реже встречаются экстрасистолы, обострения тромбофлебита.

Другим довольно частым побочным действием резерпина является гипотермия, отечность слизистой оболочки носа (особенно в начале лечения). Часто наблюдаются диспепсические явления в виде тошноты, рвоты, эпигастральных болей, поносов. У больных, ранее стра-

давших язвенной болезнью, описаны случаи перфорации, а также выявление в процессе резерпинотерапии язвенной болезни, ранее не диагностировавшейся.

В числе прочих побочных явлений встречаются затруднения при мочеиспускании, нарушения менструального цикла, снижение полового влечения. Иногда бывает отечность разных участков кожи, что, по мнению большинства авторов, связано не с аллергическим действием резерпина, а с влиянием на секрецию антидиуретического гормона. Методика лечения резерпином существенно не отличается от методики лечения аминазином. В отношении доз препарата общего мнения у авторов не существует, однако, согласно точке зрения большинства, наиболее эффективны при лечении шизофрении высокие дозы. Еще в первые годы применения резерпина сложилось мнение о том, что резерпин в дозах меньше 3 мг вообще неэффективен при лечении психически больных, а доза в 5 мг является минимальной дневной дозой, о чем писали Кампденмейн (Campdenmain), Вегельский (Wegielski) и др. Так, Льядер, Шак, Ронторп (Lyader, Schack, Rontorp), применявшие дозы от 1 до 12 мг резерпина в день, пришли к заключению, что наилучшие результаты достигаются при назначении 3—6 мг в день, хотя в отдельных случаях было необходимо повышать дозы до 9 мг. Киркегард и соавторы (Kirkegaard), подтвердившие эту точку зрения, применяли, однако, при лечении острых состояний более высокие дозы — 5—15 мг внутримышечно.

Если в первые годы применения резерпина преобладающим было мнение о необходимости сравнительно небольших доз, что в значительной мере было связано с боязнью побочных явлений и осложнений, то в последующем выявилась тенденция к стремлению добиться повышения эффективности резерпина за счет применения более высоких доз. Сейчас дозы до 40 мг в день рекомендуются как обычные в учебных руководствах (Нойес и Колб), а отдельные авторы при лечении шизофрении доводят дозы до 75 мг [Ино (Inoue) и др.], 80 мг [Фергюсон (Ferguson)] и даже до 120 мг в день [Санз (Sanz)]. Блейлер и Стол считают, что 10 мг резерпина соответствует 200 мг аминазина. Не перечисляя всех весьма разнообразных точек зрения, отметим, что, как по мнению большинства авторов, так и по нашим наблюде-

ниям, наилучший эффект достигается при применении оптимальных индивидуальных для каждого больного доз. Этот уровень, с одной стороны, зависит от особенностей психического состояния больного, с другой — от его индивидуального реагирования, от побочных экстрапиримидных явлений. В общем оптимальной дозой резерпина следует считать такую дозу, при которой обнаруживается седативный эффект, тогда как экстрапиримидная симптоматика выражена относительно нерезко. Средними дозами можно считать 5—7 мг в день. В качестве общего положения относительно доз и сроков лечения резерпином может быть использовано принципиальное положение в отношении всех нейрорелептических средств: чем больше продолжительность заболевания и неблагоприятнее течение, тем большими должны быть дозы и продолжительность терапии.

Следует отметить, что большинство исследователей считает необходимой длительную терапию — не менее 3 месяцев, на что указывают Бовер (Bower), Милке и др. Фогель рекомендует непрерывное лечение на протяжении 18 месяцев.

Из практически важных особенностей методики терапии резерпином следует отметить, что он, как и аминазин, обладает свойством «прикрытия», зашторивания психотических явлений, в связи с чем снижение доз после наступления терапевтического эффекта следует производить постепенно с последующей поддерживающей терапией.

Наиболее принятой в нашей стране является методика постепенного повышения доз, начиная с 0,25—0,5 мг в день с ежедневным увеличением на 0,25—0,75 мг в день.

Внутримышечное применение дает более быстрый седативный эффект, хотя, по мнению многих авторов (Делей и др.), при суммарной оценке эффективности существенных преимуществ этот метод не обнаруживает. При переходе к даче резерпина внутрь следует помнить, что доза, введенная парентерально, равна $\frac{1}{3}$ той же дозы при назначении ее внутрь.

Л. Л. Рохлин и С. С. Туровская рекомендуют начинать лечение с внутримышечного введения препарата до 10—15 мг в день до наступления улучшения, после чего переходить к приему внутрь, снижая дозу на 25%,

с общей длительностью лечения 3—6 месяцев и общим количеством резерпина на курс лечения 1000—2000 мг.

Недавно Калдоназо (Caldonazzo) сообщил о хорошем успокаивающем и терапевтическом эффекте при интравенном введении резерпина в дозах 0,625—3,75 мг у больных, у которых не наблюдалось никакого эффекта даже при применении высоких доз нейролептических средств (600—700 мг в день).

При организации ухода за больным необходимо учитывать бо́льшую, чем при лечении аминазином, опасность коллаптоидных состояний, особенно в первые недели терапии. При склонности в процессе лечения к гипотонии следует широко пользоваться сердечными тонизирующими средствами (кордиамин, камфара, стрихнин). Что касается проведения мер по борьбе с другими побочными явлениями, то в отношении резерпина они должны быть такими же, как и при аминазинотерапии (антипаркинсонические средства, витаминотерапия) и т. п.

Особого упоминания заслуживает вопрос о роли резерпина в комбинированной терапии шизофрении и в первую очередь о комбинированной резерпин-аминазиновой терапии. Если, по данным О. Е. Деменковой и М. В. Песковой, Г. М. Кураповой, Ейбер (Eiber), Лемер (Lemere), Барса и Клайна, процент улучшений при комбинированной терапии значительно выше, чем при лечении только резерпином, то Холистер, Джонс, Браунфилд (Hollister, Jons, Brownfield) и др. считают, что комбинированная терапия не имеет существенных преимуществ. Так, например, Лафон утверждает, что при лечении хронических кататонических форм чистый резерпин оказался более эффективным, чем аминазинорезерпиновая терапия.

Из более поздних работ можно упомянуть данные Бесада Варела (Besada Vagela), который проводил лечение комбинацией резерпина и аминазина больных разными формами шизофрении, получив наилучшие результаты у страдающих кататонией, наихудшие у больных гебефренией. Больные параноидной формой значительно лучше реагировали на лечение одним аминазином.

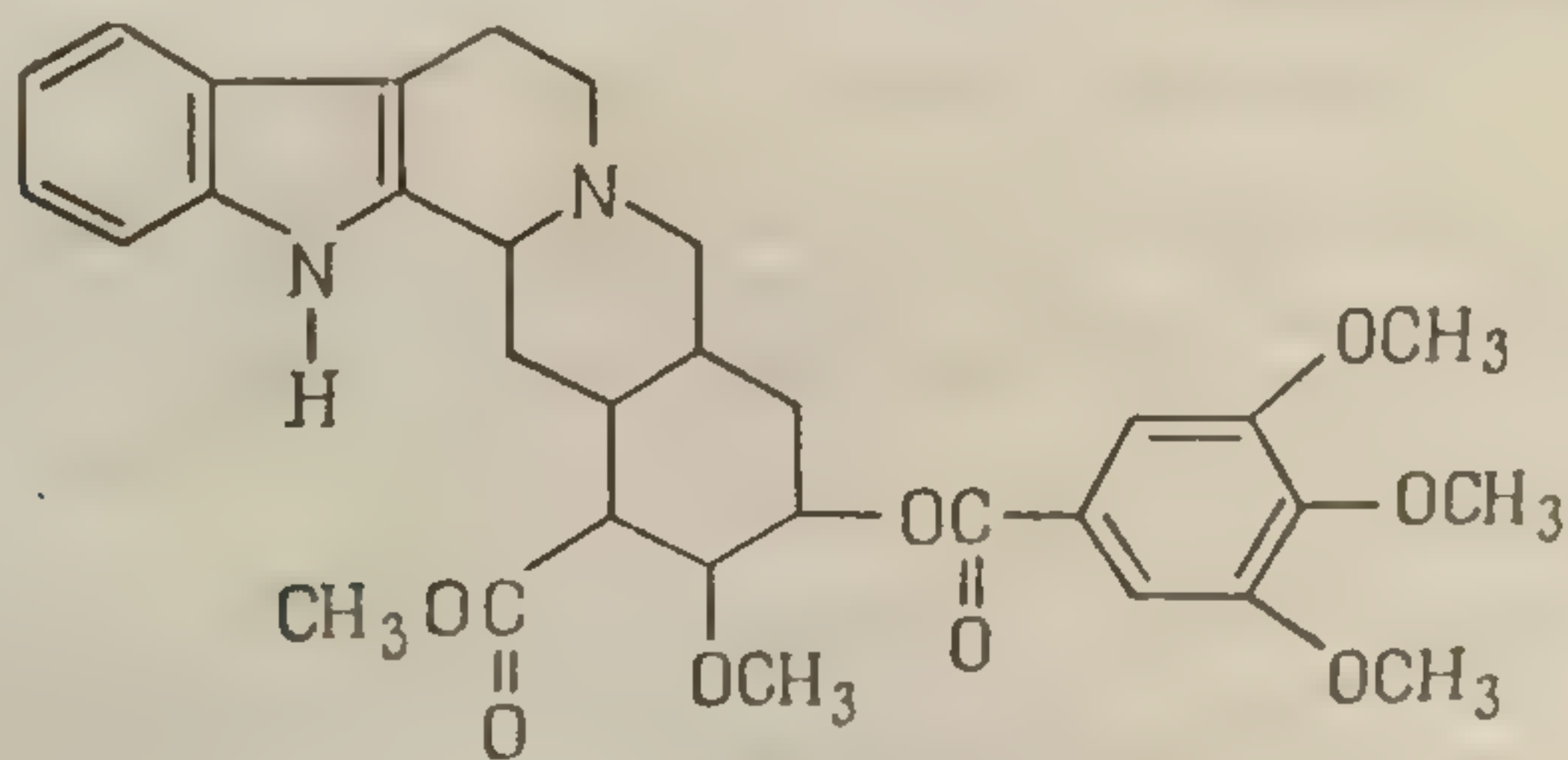
В общем, по мнению большинства авторов, основным показанием к комбинированному лечению аминазином

и резерпином являются случаи хронической шизофрении. Своеобразную методику комбинированной терапии предлагает Краузе (Krause), согласно которой больные во внебольничных условиях первые 3 дня получают 3 мг резерпина, на 4-й день в стационарных условиях вводилась «шоковая доза», состоящая из 18 мг резерпина и 450 мг аминазина, затем (5—6-й день) во внебольничных условиях дозы возвращались к обычному уровню. Следующий «шок» проводился на 7-й день (снова в стационаре) и т. д. После 10—12 таких «шоков» переходят к поддерживающей терапии (25 мг аминазина и 1 мг резерпина в день). По мнению автора, такой способ терапии удобен экономически и дает большее число улучшений у хронических больных шизофренией, ранее не реагировавших на другие методы терапии.

Из других способов комбинированного лечения резерпином следует отметить положительные результаты лечения шизофрении резерпином и риталином, о чем сообщают Мейер, Гросс и Трипод (Meier, Gross, Tripod), Водраска (Wodraska), Сондерс и Клайн.

Возможны комбинации с другими методами лечения за исключением электросудорожной терапии, что связано с тяжелыми осложнениями.

Дезерпидин, гармонил, канесцин, рацнормин, реканесцин является алколоидом *Rauwolfia Canescens*.

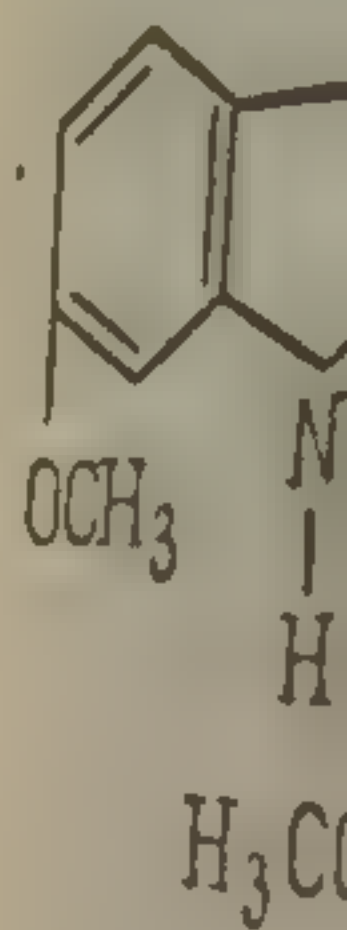


Дезерпидин

11-десметоксирезерпин.

По своему химическому строению он отличается от резерпина только лишь отсутствием группы CH_3O в основном кольце. Выпускается в виде таблеток, содержа-

в виде семян
Ресцина
зан являются
Rauwolfia S
резерпина



Рес

3,4,5-три

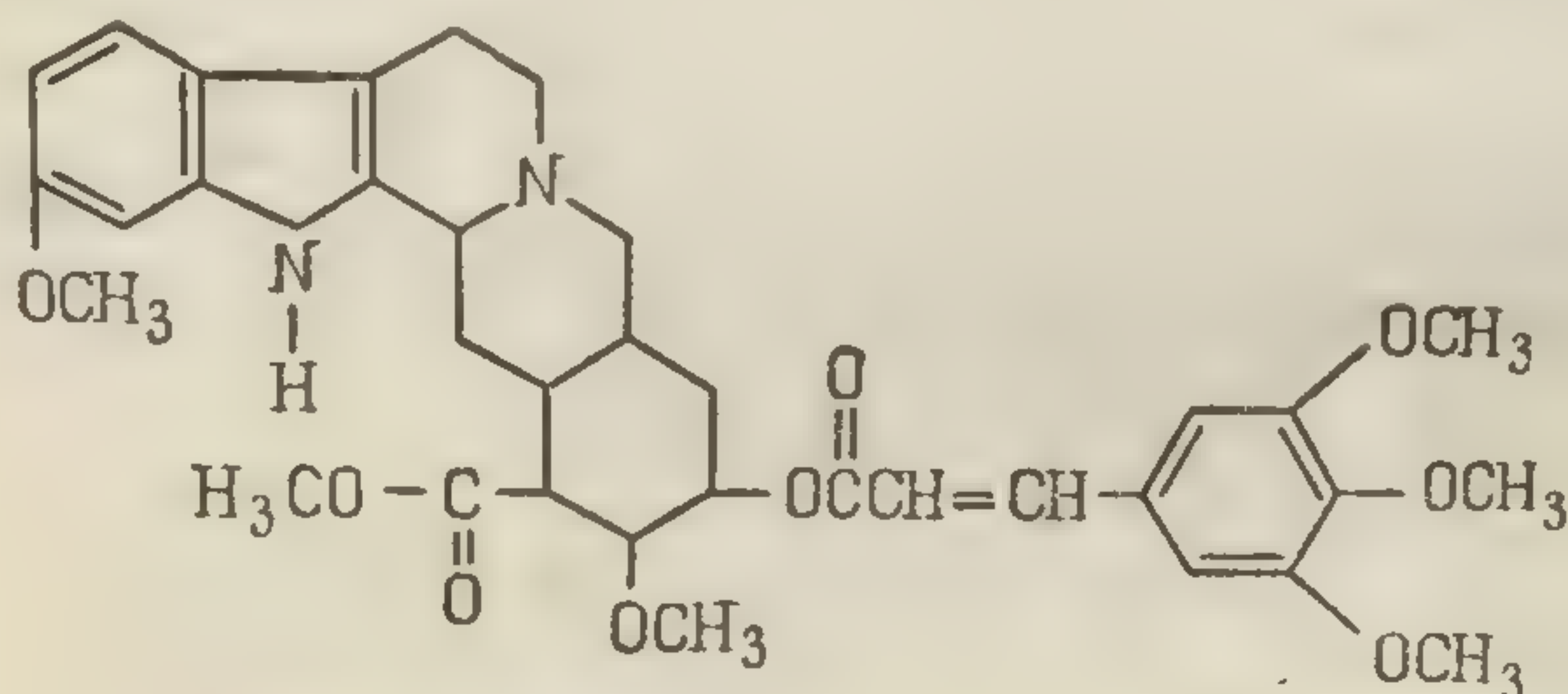
Выпускается
няется в дозах
обнаруживает
ские свойства,
слабым нейрот
рокового распр
получил.

В заключен
препаратах, пр
ного рода алка
лон, раувилон
0,075 мг резер
10 мг риталина
мые зарубежны
Активность все
ным образом р
изучение, они
ред резерпином
11 № заказа 475

ших 0,1—0,25 и 1 мг, употребляются в дозах 0,25—5 мг в день.

Препарат обладает примерно аналогичными фармакологическими свойствами с резерпином, но его седативный эффект выражен слабее, побочное действие в виде сонливости и депрессий встречается реже.

Ресцинамин, модерил рескалонд, рескамин, ресцизан являются, как и резерпин, чистым алкалоидом *Rauwolfia Serpentina*, хотя и несколько отличается от резерпина по химической структуре:



Ресцианамин

3,4,5-триметоксициннамил метил резерпат.

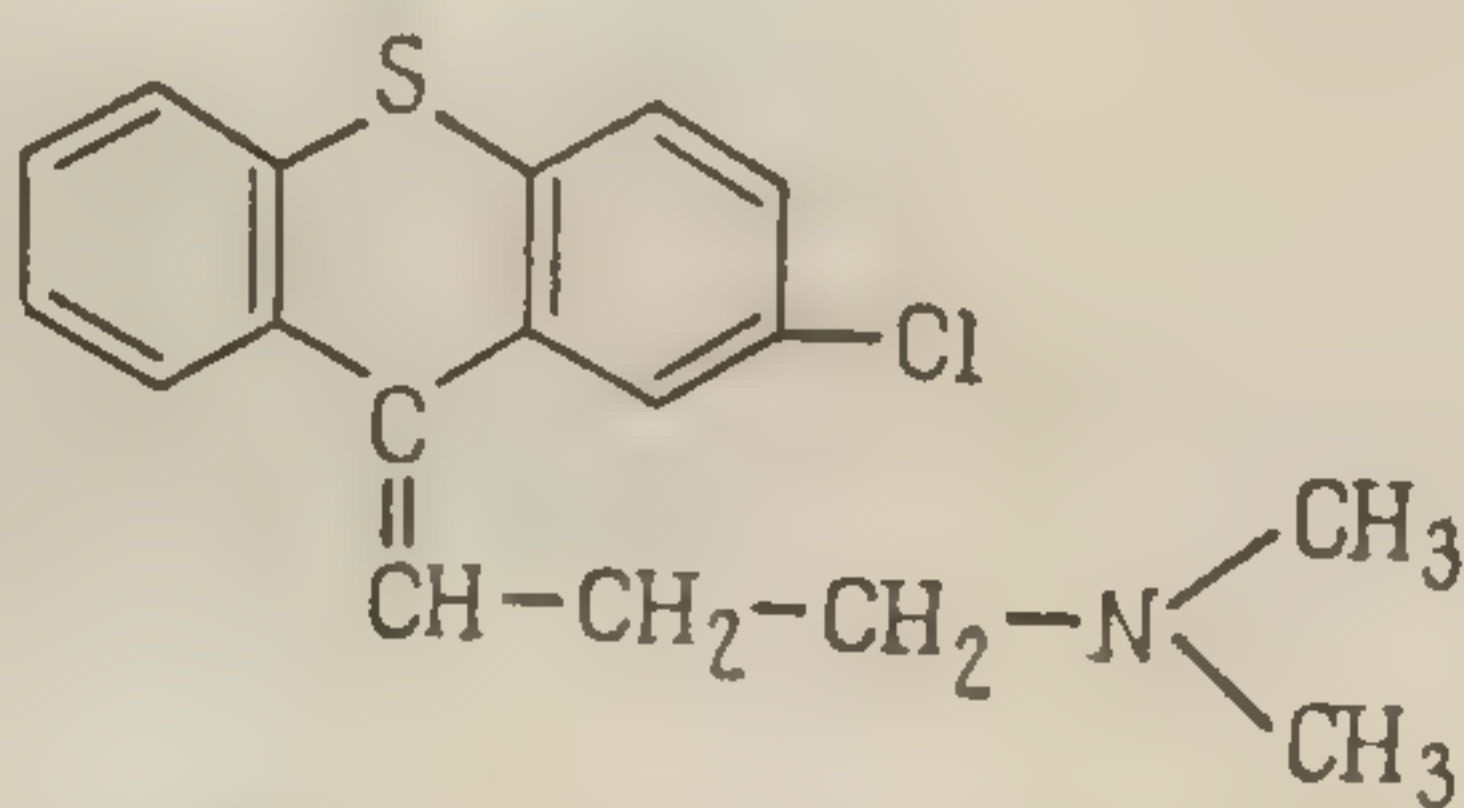
Выпускается в виде таблеток по 0,25 и 0,5 мг, применяется в дозах 0,25—10 мг в день. Как и резерпин, обнаруживает сходные с резерпином фармакологические свойства, в то же время обладает гораздо более слабым нейролептическим эффектом, в связи с чем широкого распространения в психиатрической практике не получил.

В заключение следует упомянуть о многочисленных препаратах, представляющих собой комбинацию разного рода алкалоидов раувольфии. Сюда относятся гендон, раувилоид, мероналон (200 мг мепробамата и 0,075 мг резерпина), серпатикин (0,1 мг резерпина и 10 мг риталина) и многие другие, широко рекламируемые зарубежной фармацевтической промышленностью. Активность всех этих препаратов обуславливается главным образом резерпином и, как показало клиническое изучение, они не имеют существенных преимуществ перед резерпином при применении их в психиатрии.

3. Тиоксантены

Следующим классом соединений, имеющих нейролептическое действие, который только начинает внедряться в практику лечения шизофрении, является класс тиоксантенов, по своему химическому строению близкий к фенотиазиновому ряду. Создание этого класса препаратов явилось следствием поисков новых эффективных средств лечения психозов не только путем изменений в боковой цепи, но и попытками изменения структуры основного кольца. Это способствовало выявлению новых ценных качеств тиоксантенов, а именно сочетанию нейролептического эффекта с тимолептическим действием.

Наиболее изученным представителем этого класса нейролептических средств является **тарактан**, **труксал**, **таразан**, **тиоксантен**, **протиксен**, **фруксал**, **хлорпротиксен**, **Р04-0304**.



Тарактан

трансизомер 2-хлоро-9-(3-диметиламинопропилиден) тиоксантена.

Как видно из формулы, строение тарактана отличается от аминазина лишь заменой атома азота на атом углерода в фенотиазиновом кольце. Согласно данным Стоунсанда (Stownsand), тарактан имеет симпатолитические свойства, сходные с аминазином, тогда как его парасимпатолитическое действие оказалось во много раз сильнее. В экспериментах на животных было установлено, что тарактан обнаруживает гораздо большую антисеротонинную активность, чем аминазин, и имеет в 2 раза больший нейролептический эффект. Вместе с тем он не обнаруживает сопутствующего снотворного и каталептического действия.

Токсичность в эксперименте на собаках составляет 25 мг на 1 кг веса при внутривенном введении (т. е. в 2 раза большая, чем аминазина). При изучении хронической токсичности у мышей при пероральном введении 10 мг на 1 кг веса на протяжении 8 недель отсутствовала нарастающая заторможенность и нарушения внутренних органов. В экспериментах с электростимуляцией было установлено его действие на ретикулярную формацию у кошек, в опытах на собаках было доказано влияние тарактана на кору.

Клиническое изучение действия тарактана показало, что, обладая сильно выраженным нейролептическим эффектом, не уступающим фенотиазиновым производным, препарат в то же время оказывает благотворное действие на депрессивные состояния, что отмечают Буатель и Буатель-Лентуло (Boittelle, Boittell-Lentulo) Фер, Фуш, Штрасль (Feer, Fuchs, Strassle).

Таким образом, главным преимуществом тарактана и других тиоксантенов является значительно более широкий диапазон действия, позволяющий избегать один из основных недостатков фенотиазинов — их отрицательное влияние на депрессии (что лишь частично было устранено в левомепромазине). По данным Полдингера (Polldinger), тарактан по своему антидепрессивному действию сходен с ингибиторами моноаминоксидазы и тофранилом. Другим положительным свойством тарактана, как и других тиоксантенов, явилась значительно меньшая склонность к вызыванию экстрапирамидных явлений, на что указывают все авторы, изучавшие его действие [Пельмонт, Штейнер, Безендорф, Лауп (Pellmont, Steiner, Besendorf, Laupp), Хофет и Корн (Hoffet и Cornn), Стоунсанд и Дарлинг, Равн (Ravn), Арнольд (Arnold) и др.].

Еще не описано ни одного случая токсического воздействия тарактана на кровь, за исключением легкой лейкопении, печень и другие внутренние органы. Стоунсанд, лечивший тарактаном 84 больных (из них 61 больной шизофренией), только у 18 получил побочный эффект в виде тенденции к тахикардии и то при применении высоких доз, у одного больного имели место кожные высыпания. Хофет и др. подчеркивают наличие гипотензивного эффекта. Дарлинг указывает на возможность развития отека. По данным Равн, основанным на

лечении 600 больных, не отмечалось клинических признаков паркинсонизма, экстрапирамидных расстройств, нарушений аккомодации, желудочно-кишечных расстройств или астенических явлений. У 17 больных отмечены фотоэритемы, у 3 больных — аллергические кожные реакции. У $\frac{1}{5}$ лечившихся имела место сухость слизистых оболочек при дозах, больших 100 мг в день. Отсутствовали также дерматиты у персонала.

Все авторы подчеркивают меньшую выраженность заторможенности и сниженной активности по сравнению с фенотиазидами.

При лечении шизофрении тарактан особенно показан в состоянии, протекающих с бредовой напряженностью, с тревогой и беспокойством, ажитацией и страхом. Описано также хорошее купирующее действие на обострении состояния у больных с хроническим течением процесса.

Олтман и Фридман подчеркивают благоприятное действие тарактана у тех больных шизофренией, у которых преобладают аффективные расстройства. В этих случаях, а также при других острых психотических состояниях, рекомендуются внутримышечные инъекции препарата по 50 мг 3—4 раза в день, а в более тяжелых случаях по 100 мг 3—4 раза в день. При достижении терапевтического эффекта переходят к постепенному снижению и лечению поддерживающими дозами по 150 мг в день внутрь. В острых случаях гипнотический эффект наблюдался только в дозах, больших чем 200 мг при парентеральном введении или 800 мг при приеме внутрь. У спокойных больных сомноленция отмечалась только при увеличении дозы более чем на 200 мг.

Больные с хроническими бредовыми состояниями с систематизированным бредом реагировали на лечение хуже, лучшие результаты получены при преобладании в клинической картине хронических больных гипоманиакальных состояний, ступорозных явлений. При гебефренических состояниях получено лишь незначительное улучшение. В острых случаях лечение рекомендуется начинать с 40—50 мг 3 раза в день, постепенно повышая дозы по 25—50 мг в день до 400—500 мг в день. Стоунсанд считает начальной дозу в 300 мг в день, наблюдаемые им больные хорошо переносили дозы до 1500 мг внутрь или до 400 мг внутримышечно.

Клиническое изучение тарактана, впервые проведенное в нашей стране В. К. Каубиш, в основном подтвердило данные авторов о наибольшей эффективности препарата при лечении больных галлюцинаторно-бредовой и периодической шизофренией. Вместе с тем депрессивные состояния при шизофрении слабо поддавались лечению, а у больных кататонической и простой формой препарат оказался неэффективным. Заслуживают внимания рекомендации автора о целесообразности лечения тарактаном больных инволюционными психозами. Полученные данные подтвердили мнение исследователей о малой выраженности побочных явлений и осложнений, несмотря на применение доз до 600 мг в день: лишь в одном случае наблюдался коллапс.

4. Производные бутирофенона

Переходим к рассмотрению следующего класса нейролептических веществ — производных бутирофенона, являющегося самым последним достижением медикаментозной терапии шизофрении.

Сообщения бельгийских авторов о первом производном бутирофенона — галоперидоле — появились в печати в 1959 г., а к настоящему времени этот препарат наряду с другими представителями этого класса получил широкое распространение; ему посвящена обширная литература.

При изложении свойств различных представителей фенотиазинового ряда мы отмечали, что усилия исследователей, направленные на поиски новых эффективных препаратов для лечения шизофрении, шли в двух основных направлениях: усиление силы действия и уменьшение побочных явлений.

Поиски разного рода заменителей пиперазиновых препаратов привели к получению ряда веществ, содержащих третичную аминогруппу с основным строением 4-(-4 гидроксипиперидино-бутирофенон).

Разработка этого нового класса бутирофенонов, синтез все новых и новых его производных и их успешное и все расширяющееся применение поставили ряд новых проблем нейролептической терапии шизофрении. Если в начале применения фенотиазиновых препаратов экстрапирамидные расстройства рассматривались как

нежелательные признаки, осложняющие лечение, а в последние годы велась оживленная дискуссия относительно вреда или пользы этих явлений, то к концу 50-х годов все большее число исследователей начало высказываться о терапевтической значимости экстрапирамидных расстройств.

Правда, пока трудно понять, в какой мере сторонники этой точки зрения опережают факты, а в какой следуют за ними, так как из всех сильнодействующих нейролептических препаратов, каждый, независимо от его химического строения, обладает пропорциональным его силе экстрапирамидным эффектом.

Сторонники «лечащего» значения экстрапирамидных и других неврологических расстройств, часто приводят в качестве доказательства своей точки зрения тот факт, что улучшение состояния тяжелых хронических больных шизофренией, как правило, возникает после тяжелых паркинсонических картин, эксито-моторных кризов и др. Но при этом применялись наиболее высокие дозы препарата, а наибольшая эффективность больших доз и длительного лечения хронических больных при нейролептической терапии является установленным фактом.

Эти споры в известной мере напоминают оживленную дискуссию в мировой и советской литературе относительно того, имеет ли значение в возникновении ремиссий гипогликемическая кома, ее тяжесть, продолжительность и пр. или терапевтическое значение исчерпывается только введением в организм больших доз инсулина. Как известно, большинство исследователей и практических врачей разделило первую точку зрения.

В то же время в отношении электросудорожного припадка, который рассматривался в качестве основного лечашего компонента, вопрос решился несколько иначе. Оказалось, что применение мышечных релаксантов и других средств, облегчающих течение припадка и по существу сводящих на нет судороги, существенно не изменяет эффективности электросудорожной терапии (Г. А. Ротштейн).

Нам кажется, что подобные споры носят схоластический характер, поскольку в сложном комплексе терапевтического воздействия на шизофренический процесс трудно выделить те или иные звенья, придавая им первостепенное значение. Также трудно отделить терапев-

тическое воздействие сильнодействующего нейролептического средства от вызываемого им побочного экстрапирамидного эффекта, как трудно разграничить гипогликемическую дозу инсулина от вызываемого ею коматозного состояния или судорожный припадок от соответствующей дозы тока или коразола.

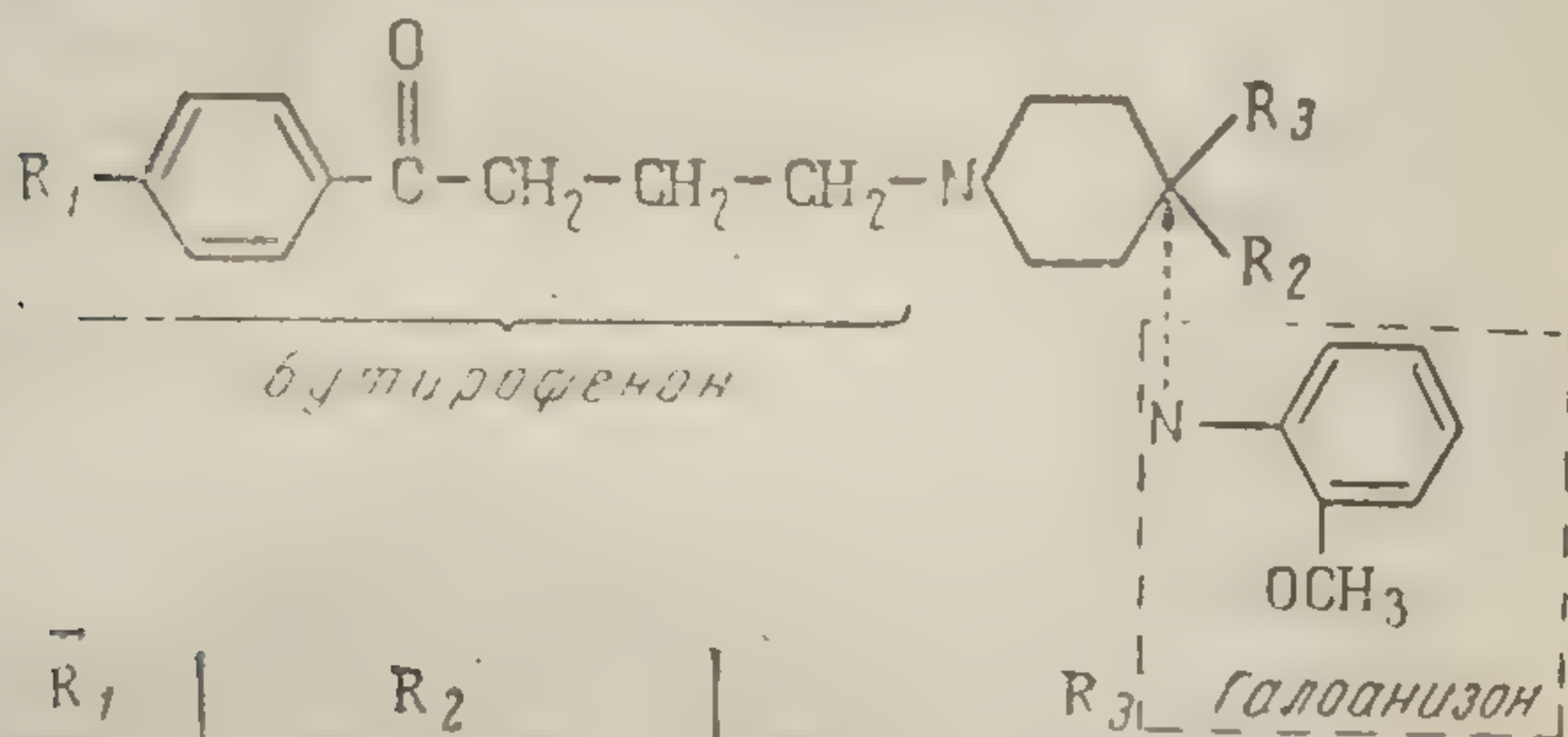
Равным образом в отношении производных бутирофенона не остается сомнений, что побочный эффект неотделим от особенностей действия препаратов, хотя и во многом зависит от индивидуального предрасположения больных, особенностей нервной системы, неврологического анамнеза и многих других с трудом учитываемых факторов. На основании наших наблюдений и данных других авторов можно считать лишь установленным, что разнообразные экстрапирамидные и другие неврологические расстройства являются неотъемлемой частью терапевтического воздействия производных бутирофенона и входят в качестве составной части в клинику терапии. Вопрос о том, в какой мере надо добиваться возникновения этих побочных явлений или же их целесообразнее избегать при повышении доз, остается открытым и может быть решен тогда, когда станет точно известен механизм терапевтического действия.

В настоящее время получено 12 производных бутирофенонового ряда. К наиболее известным относятся галоперидол (R-1625), галоанизон (20—28 МД), триперидол (R-2498), анизоперидон (R-1647), дипиперонфлуоропипамид (R-3345) и метилперидид (R-2963), метилперидол (R-1658).

Сравнительное фармакологическое изучение этих препаратов, проведенное Соелом и Янсенем (Soer, Janssen) на крысах, показало снижение уровня гамма-аминобутировой кислоты в мозгу при введении галоперидола, галоанизона и триперидола и лишь незначительное ее повышение после анизоперидона. Концентрация глутамина заметно повышалась при введении галоперидола. Уровень глутатиона, бета-аланина больше зависел от галоанизона. Галоперидол и галоанизон обнаруживали отчетливую нейролептическую активность, в то время как после введения галоанизона и анизоперидона проявлялся их адренолитический эффект.

По мнению Колларда (Collard), триперидол оказался в 2 раза активнее галоперидола. Особенно высокий

Сравнительная фармакологическая характеристика
бутирофенонов



\bar{R}_1	R_2	R_3	Галоперидон
-H		—	Фенопиридон
-OCH ₃		—	Анизоперидон
-F		-OH	Галоперидол
-F		-OH	Метилперидол
-F		-OH	Триперидол
-F		-CO-N	Метилперидид
-F	-N	-CO-NH ₂	Флуоропирамид

терапевтический эффект был получен при лечении гебе-
френных состояний, сочетающихся с аутизмом. Из по-
бочных явлений наиболее частой оказалась акатизия
(у 50% лечившихся больных), экситомоторные кризы,
причем последние встречались в основном после внутри-

4'-флуоро
Галоперидол
который был пи
Колардом (Div

венного введения препарата — при приеме внутрь их процент уменьшился с 33 до 2,5.

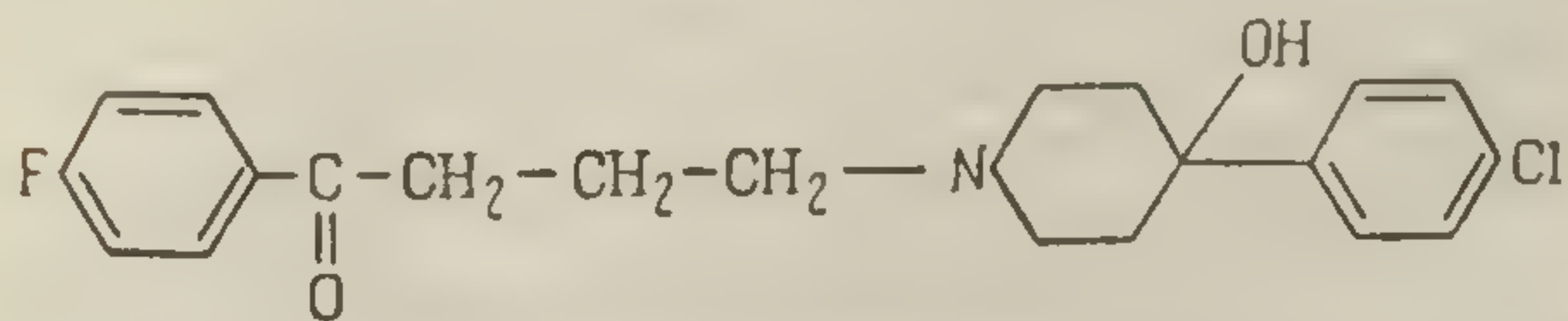
Анизоперидон (R-1647), не имеющий в своей химической структуре ни атома хлора, ни фтора, плохо переносится больными и, по мнению авторов, не имеет терапевтического эффекта.

Дипиперон (R-3345) — бутирофенон — карбонат оказался весьма эффективным при лечении шизофрении, особенно с преобладанием параноидной симптоматики. При применении препарата в дозах 80—960 мг внутрь в день на протяжении в среднем более месяца были получены следующие побочные явления: астения и сонливость в 30%, акатизия в 10%, гипокинезия в 25%, паркинсонизм в 11% случаев; у одного больного возник дистонический приступ.

Метилперидид оказался наполовину слабее галоперидола и его клиническое применение, по мнению Колларда, ограничивается состояниями психомоторного возбуждения. Из побочных действий наиболее характерны акатизия и абулические явления.

Если в отношении этих представителей бутирофенонового ряда мы пока располагаем лишь отдельными литературными сведениями, то такие наиболее эффективные представители этого класса нейролептических веществ, как галоперидол и галоанизон, достаточно хорошо изучены, что позволяет нам остановиться на их описании более подробно.

Галоперидол, галдол, галоперидин, сереанс, сереанз, R-1625



Галоперидол

4'-флуоро-4-[4'-(4''-хлорофенил)-4'-гидрокси]
пиперидино-бутирофенон.

Галоперидол первый представитель бутирофенонов, который был применен в психиатрии Диври, Бобоном и Коллардом (Divri, Bobon, Collard) в 1958 г. в Бельгии,

а затем во Франции Делеем, Пишо, Лемперьер и Элизальд. Фармакология препарата была подробно изучена Янсенем с сотрудниками, Буасье, Паньи (Boissier, Ragny) и др. Установлено потенцирующее действие на снотворные типа фенobarбитала и пролонгирующее действие на пентobarбитал и гексобарбитал. Препарат не оказывает тормозящего действия на судорожную активность морфина и стрихнина. В отличие от фенотиазиновых производных, галоперидол не обладает или обладает очень слабым адренолитическим действием, отсутствует также ганглиоплегический эффект. Галоперидолу не свойственно гипотоническое действие, он не вызывает изменений со стороны печени, почек, эндокринных желез и других внутренних органов.

В дозе 4 мг на 1 кг веса подкожно у мышей развивается успокоение, в дозе 9 мг на 1 кг веса наступает сон. С увеличением доз развивается каталепсия с судорогами, в дозе 54 мг на 1 кг веса при подкожном введении наступает смерть, которой предшествует атонический паралич конечностей, чередующийся с тоническими и клоническими судорогами. На вскрытии в мозгу и в паренхиматозных органах животных обнаруживаются неспецифические изменения.

По силе своего фармакологического действия галоперидол оказался значительно более активным, чем все известные до сих пор фенотиазины, включая и пиперазиновые производные. В эксперименте на собаках анти-апоморфинная активность галоперидола оказалась в 50 раз сильнее аминазина.

При изучении клинических свойств галоперидола уже в первых работах выявилась его чрезвычайно высокая активность по сравнению со всеми до сих пор известными средствами лечения шизофрении, что дало основание авторам назвать его «Neuroleptique majeur» (большой нейролептик).

Прежде всего оказалось, что галоперидол купирует все состояния возбуждения, независимо от их генеза, что особенно отчетливо выявляется при внутривенном введении. Обычно через 5—15 минут после введения препарата в дозе от 2,5 до 5 мг наступает успокоение больных, упорядочивание их поведения без каких бы то ни было выраженных побочных явлений или осложнений.

Особенно яркий терапевтический эффект наблюдается при лечении маниакальных состояний, которые, по данным Делея и сотрудников, подвергаются обратному развитию на протяжении 4—5 дней при дозах в 15—20 мг в день, а по мнению Дела Пьетра и Фина, регрессируют в течение 6—30 дней в дозах 2—12 мг. О высокой эффективности галоперидола при лечении маниакальных состояний пишут и Оле, Пакуэй, Арнольд, Бутрон, Диври (Oles, Paquay, Arnold, Butron, Divri).

Не менее хорошие результаты были получены во время острых бредовых состояний. Хотя вследствие различных взглядов авторов на нозологическую сущность этих состояний не всегда удается установить генез этих бредовых возбуждений, тем не менее по имеющимся описаниям можно видеть, что речь идет как об острых параноидных состояниях в пределах шизофрении, так и обострениях давнего процесса. Авторы подчеркивают, что улучшение наступало именно у тех больных, которые раньше безуспешно лечились всеми известными нейролептическими средствами. Успокоение больных наступало обычно быстро, чаще к 5—10-му дню лечения.

Особенно велика роль галоперидола при лечении больных с хронически протекающей шизофренией. По единодушному мнению авторов, галоперидол явился новой вехой в нейролептическом лечении шизофрении, а Жакоб (Jacobs) прямо говорит, что результаты оказались «поражающими и непостижимыми». В работах Пакуэй, Арнольда и Бутрона, Флегеля, Распера и Лобера, Нарроса и Карранца (Narros, Carranza), Герле и Кристиансена (Gerle, Kristiansen) и др. указывается, что для лечения отбирались те больные, у которых заболевание характеризовалось многолетним (часто безремиссионным) течением, отсутствием эффекта от всех видов лечения (инсулиновая, электросудорожная терапия, лоботомия, нейролептическое лечение) и тяжелым психическим состоянием, делающих трудным их пребывание даже в больничных условиях.

Одним из наиболее важных качеств галоперидола при лечении этих состояний является его способность воздействовать на галлюцинации и, в частности, на вербальный галлюциноз, как известно, с трудом поддающийся лечению производными фенотиазина (Делей, Диври и Бобон и др.).

Считается установленным, что наилучший результат при лечении галоперидолом достигается при преобладании в клинической картине галлюцинаторно-бредовых явлений, т. е. в случаях параноидной шизофрении. При этом указывается, что особенно отчетливым бывает результат тогда, когда галлюцинаторные явления преобладают над бредовыми — наступающее уменьшение галлюцинаций способствует обратному развитию бреда.

При паранойяльных вариантах (*Délires chroniques d'interprétation* французских авторов) результаты не столь впечатляющие, однако значительно превосходят те, которые удалось достигнуть с помощью других методов лечения (Делей и сотр., Жакоб, Пакуэй и др.).

Несколько худшие результаты были получены при лечении кататонической шизофрении (Дела Пьетра и Фина) и гебефренной формы.

Обладая широким диапазоном действия, галоперидол оказался также эффективным при лечении алкогольных, эпилептических [Мадед и Леоне (*Maddedu и Leone*), Жакоб, Карбонель Кадена де Льяно и Хереро Алдама (*Carbonel Cadenas de Llano, Herero Aldama*) и органических (Пакуэй, Арнольд, Бутрон, Жакоб и др.)] психозов, а также у страдающих неврозами и детей [Жеги, Амати-Сас, Морейра да Сильва (*Jaeggi, Amati-Sas, Moreira Da Silva*), Флоримонд (*Florimond*) и др.].

Поскольку проблема соотношения терапевтического эффекта и побочных явлений при применении галоперидола остается актуальной, будет целесообразно остановиться на этом вопросе несколько подробнее.

Как уже указывалось, нарушения со стороны внутренних органов при лечении галоперидолом незначительны. Экспериментально установлено, что он не оказывает в противоположность резерпину влияния на слизистую оболочку желудка при длительном пероральном введении. Кровяное давление существенно не уменьшается и таким образом отпадает необходимость в постельном содержании больных после приема препарата. Коллапсы не наблюдались. Не меняется также сердечная и легочная деятельность, отсутствуют осложнения со стороны крови, печени и почек даже при длительном лечении. Пока описано только 2 случая кожных заболеваний с доброкачественным течением (Делей и сотруд-

ники), хотя больные, лечащиеся галоперидолом, обладают повышенной чувствительностью к действию прямого солнечного облучения. Обычным является повышенная сухость кожи и склонность к слюнотечению.

Таким образом, соматические противопоказания к применению галоперидола весьма ограничены и сводятся к общим противопоказаниям, учитываемым вообще при всех видах активной терапии (прогрессирующие заболевания сердца, печени, почек и др.). С осторожностью в небольших дозах должна проводиться терапия у пожилых людей, особенно при явлениях атеросклероза.

Значительно сложнее неврологическая сторона клиники терапии и связанные с этим противопоказания.

Делей и сотрудники выделяют два основных типа неврологических расстройств, возникающих в процессе лечения галоперидолом — акинето-гипертонический синдром и кризы моторного возбуждения.

1. Акинето-гипертонический синдром встречается у подавляющего большинства лечящихся больных, хотя интенсивность его бывает различной. По существу это паркинсонический экстрапирамидный синдром, уже известный нам по опыту лечения дериватами фенотиазина. Особенность его в данном случае заключается в большой выраженности гипертонического компонента и его сочетании с акинезией, которая нередко предшествует мышечной гипертонии, а иногда наблюдается самостоятельно. Наряду с этим самостоятельным расстройством наблюдается тремор с преобладанием в дистальных отделах конечностей, который иногда становится настолько интенсивным, что приобретает генерализованный характер. Характерным для паркинсонизма, возникающего в процессе лечения галоперидолом, является его сочетание не только с акатизией, но и с тасикинезией: больные испытывают своеобразное тягостное чувство двигательного беспокойства, заставляющее больного непрерывно двигаться и изменять положение тела. В этих случаях возникают гиперкинето-гипертонические явления.

Интенсивность акинето-гипертонического синдрома бывает различной и зависит как от индивидуального предрасположения больных, так и от величины применяемых доз. В отдельных случаях акинето-гипертониче-

ские явления достигают такой силы, что приобретают характер «окаменелости», больной полностью лишается возможности самостоятельно передвигаться и нередко «падает как статуя с цоколя». Такого рода состояния свидетельствуют о значительной передозировке препарата и требуют немедленного перерыва в лечении, что приводит через 7—10 дней к обратному развитию экстрапирамидной симптоматики.

Практически важно учитывать, что первыми признаками передозировки, ведущей к развитию выраженных акинето-гипертонических состояний, является бессонница, не поддающаяся воздействию снотворных. Поэтому ее возникновение — это первый сигнал, говорящий о необходимости замедления темпа наращивания доз или о целесообразности их некоторого снижения.

Что касается нерезко выраженных акинето-гипертонических явлений, то их наличие не препятствует продолжению лечения, хотя и требует для уменьшения их интенсивности применения обычных антипаркинсонических средств (артан, когентин и др.) и витаминов (особенно витамина B₁).

2. Кризы моторного возбуждения бывают значительно реже и не являются столь постоянным сопутствующим явлением. Чаще всего они возникают неожиданно в течение первых и вторых суток от начала лечения и носят разнообразный характер и весьма тягостно субъективно переносятся больными.

Возникают своеобразные, иногда трудно укладываемые в обычную неврологическую симптоматику судорожноподобные и дистонические (по Диври и сотрудникам, «дизлептические») явления в различных мышечных группах. Чаще они развиваются в лицевой мускулатуре и языке, нередко возникает тризм, приступы тортиколиза. Нередко больные совершают вращательные движения, вертятся на одном месте. Иногда возникают состояния, напоминающие опистотонус. В некоторых случаях внезапно походка и мимика больных вследствие развития гиперкинезов приобретает манерно-вычурный характер, напоминая истерическое поведение. К этому присоединяются самые разнообразные альгические, гиперестезические, парестетические, сенестопатические явления.

Все эти расстройства протекают с обильными вегетативными нарушениями с тахикардией, учащением дыха-

ния, обильной саливацией, потоотделением и слезотечением. Повышается артериальное давление, температура, возникают диспноэ, закупорки бронхов и др. Несмотря на то что эти кризы тягостно переживаются самим больным и производят довольно неприятное впечатление на окружающих, они не представляют серьезной опасности.

Как правило, для полной ликвидации криза бывает достаточно внутримышечной инъекции 50 мг аминазина.

Повторное возникновение кризов не обязательно, и после ликвидации описанных выше неврологических расстройств лечение может быть таким же, как и до их появления.

Тем не менее неврологические нарушения как первого, так и второго типа требуют большой осторожности для предупреждения осложнений, носящих вторичный характер, которые могут сопровождаться тяжелой, а иногда чрезвычайной нагрузкой на сердечно-сосудистую, дыхательную и костно-мышечную систему. Из этого следует, что лечение галоперидолом противопоказано больным, страдающим органическими заболеваниями центральной нервной системы, заболеваниями сердца с явлениями декомпенсации и нарушениями проводимости, гипертонической болезнью, тромбофлебитами, тромбангиитами, текущими процессами в легких, поражениями опорно-двигательного аппарата, могущими декомпенсироваться во время криза.

При этом, естественно, не следует проявлять излишнюю ортодоксальность при установлении противопоказаний и в каждом случае решать вопрос индивидуально. Рекомендации, приведенные в разделе противопоказаний к фенотиазиновой терапии, должны быть учтены в данном случае. Если по состоянию больных возникает настоятельная необходимость лечить их галоперидолом, например больных с нарушениями сердечной деятельности, то, учитывая отсутствие непосредственного отрицательного действия препарата на сердечно-сосудистую систему, необходимо осторожно применять меньшие дозы во избежание развития выраженных побочных явлений (кризов моторного возбуждения), а при возникновении их начальных признаков принимать все меры к ликвидации последних; при этом широко используются сердечные средства и т. д.

Методика лечения галоперидолом претерпела ряд изменений с момента начала его применения в клинике. Это было связано с уже затронутым вопросом о соотношении побочного эффекта и результатами лечения.

Таким образом, в настоящее время можно считать установленным, что между степенью терапевтического эффекта и тяжестью акинето-гипертонических расстройств и кризами моторного возбуждения нет прямой зависимости. Вместе с тем несомненным является тот факт, что в хронических случаях шизофрении возможность получения положительного результата прямо пропорциональна длительности терапии и в общем количеству принятого галоперидола.

Следует разграничивать употребление галоперидола в качестве симптоматического средства, купирующего острые состояния шизофренического психомоторного возбуждения, и для длительного лечения больных с затяжными и хроническими состояниями.

В первом случае препарат желательно вводить внутримышечно (а в особо острых случаях внутривенно). Как уже указывалось, парентеральное введение 2,5—5 мг галоперидола (при внутривенном способе вводить медленно!), что соответствует $\frac{1}{2}$ —1 ампуле, в большинстве случаев приводит к успокоению больных на протяжении первых 30 минут после инъекции. Если эта доза оказывается недостаточной и через 30 минут после введения препарата возбуждение не снимается, инъекцию следует повторить.

Дальнейшее лечение можно проводить парентерально, придерживаясь в первые 1—2 дня высоких доз — 10—15—20 мг, в зависимости от общего состояния больного. При этом следует учитывать исходный фон центральной нервной системы, чему обычно уделяется недостаточное внимание при нейролептическом лечении вообще и при лечении галоперидолом в частности. Дело в том, что в состояниях психомоторного возбуждения побочные экстрапирамидные явления возникают реже, несмотря на применение таких высоких доз, которые у спокойных больных непременно бы привели к тяжелым состояниям. В то же время применение малых доз у возбужденных больных часто приводит не к уменьшению, а к усилению возбуждения, что вызывает парадоксальную реакцию. Поэтому у больных в состоянии тяжелого

шизофренического возбуждения и следует применять такие высокие дозы (по мнению отдельных авторов, до 50 мг в сутки).

Однако необходимость такого лечения возникает сравнительно редко, в случаях наиболее тяжелого, трудно поддающегося терапии возбуждения. Необходимо стремиться к раннему снижению количества вводимого вещества, к разной индивидуальной оптимальной дозировке. Как только стихает возбуждение, следует пытаться переходить на введение галоперидола внутрь, стараясь на протяжении первых же дней установить такую дозу, при которой, с одной стороны, ликвидировалось возбуждение, а с другой — не возникало выраженных побочных явлений.

Необходимо помнить, что ликвидация шизофренического возбуждения еще не является лечением процесса, поэтому вслед за ликвидацией острых явлений, каким бы хорошим не было состояние больного, следует перейти к курсовому лечению с учетом следующих рекомендаций.

У больных, которые не нуждаются в купировании возбуждения, лечение начинается в каплях (10 капель галоперидола равно 1 мг), начальная доза обычно равна 1—1,5 мг в день, что соответствует 10—15 каплям (по 5 капель 2—3 раза в день). Затем, увеличивая дозу ежедневно на 5—10 капель (0,5—1 мг), достигают оптимальной дозы.

По мнению большинства авторов, дневные дозы колеблются между 3 и 15 мг в день, в отдельных случаях до 20—25 мг в день. Наш опыт показывает, что данные дозы носят весьма относительный характер и оптимальная доза должна быть сугубо индивидуальной и определяться методом клинического контроля. Нижней границей терапевтической дозы галоперидола должна быть доза, в результате применения которой удастся ликвидировать и предотвратить повторное возникновение психических явлений (бред, галлюцинаций, неправильного поведения и пр.). Установление такой дозы облегчается благодаря быстрой терапевтической эффективности, достигаемого в отличие от фенотиазиновых производных при лечении галоперидолом.

Следует считать весьма удачным сравнение ряда авторов особенностей терапии галоперидолом с терапией

сердечных заболеваний наперстянкой, при которых также требуется тщательно, «на ощупь» подбирать оптимальную дозу в зависимости от индивидуального реагирования больных.

Верхней границей терапевтической дозы следует считать такие дозы, при которых возникают первые признаки, свидетельствующие о нарастании и тяжести побочных явлений. Сигналом к этому служат развивающиеся на фоне нередко выраженного паркинсонизма такие жалобы больных, как бессонница, снижение аппетита, чувство двигательного беспокойства, усиление паркинсонических явлений, появление «судорог взора», затруднений в речи и другие признаки, свидетельствующие о передозировке. Важно помнить, что галоперидол обладает кумулятивным свойством и его действие продолжается на протяжении 7—10 дней после отмены препарата. В связи с этим часто приходится наблюдать больных, у которых прекращение повышения доз и даже их некоторое снижение оказывается недостаточным и акинето-гипертонические явления обнаруживают тенденцию к нарастанию, хотя темпы их усиления заметно снижаются.

Это обстоятельство требует проведения «зигзага» т. е. более быстрого уменьшения доз, а иногда и отмены препарата. Как только указанные проявления исчезнут, следует немедленно вновь начать постепенное увеличение доз, поскольку перерывы в лечении, как правило, ведут к ухудшению психического состояния и неблагоприятно отражаются на общем процессе лечения. Поэтому одной из специфических сторон лечения галоперидолом является необходимость своевременного предотвращения развития выраженных побочных явлений, что требует повседневного тщательного наблюдения за состоянием больных и систематического изменения доз. Для борьбы с акинето-гипертоническими явлениями применяются антипаркинсонические средства (артан, когентин и др.) и витамины (особенно витамин В₁), а в случае возникновения начальных явлений двигательных кризов следует назначать аминазин.

В общем можно считать, что в начале лечения необходимо на протяжении 1—2 месяцев стремиться к применению высоких доз, допуская в отдельных случаях развитие побочных явлений. Если видимого улучшения

за это время не наступает, целесообразно продолжить терапию, применяя относительно малые дозы (3—5—8 мг в день), благодаря чему создается возможность непрерывной терапии на протяжении длительного времени, если учесть возможность наступления отставленных улучшений.

Длительность лечения, как правило, зависит от тяжести, состояния и особенностей клинической картины психоза. У больных с хроническим безремиссионным течением, особенно при большой давности заболевания, она должна быть многомесячной и обязательно сопровождаться длительной поддерживающей терапией.

Отсутствие серьезных соматических осложнений при лечении галоперидолом делает поддерживающую терапию в амбулаторных условиях безопасной и позволяет рекомендовать раннюю выписку больных из стационара. Положительным качеством галоперидола во время длительной поддерживающей терапии является также отсутствие таких побочных явлений, свойственных аминазину, как сонливость, заторможенность, депрессия и др., благодаря чему больные охотно продолжают лечение.

Средние дозы поддерживающей терапии (1—2 мг в день) могут быть увеличены до 3—5 мг при возникновении обострений для их купирования в домашних условиях.

Учитывая широкие перспективы лечения галоперидолом детей, укажем кратко на особенности методики их лечения. Дозы для детей до 5 лет должны составлять $\frac{1}{4}$ дозы взрослого, а в возрасте 6—15 лет — $\frac{1}{2}$ дозы взрослого. В остальном следует придерживаться указанных выше рекомендаций, учитывая при этом, что у детей легче развиваются побочные явления. Поэтому и при купировании возбуждения, и при курсовом лечении следует соблюдать особую осторожность в подборе доз. Если при лечении взрослых возникновение акинето-гипертонических расстройств и двигательных кризов можно считать допустимым, то при лечении детей их следует во что бы то ни стало избегать. С этой целью следует начинать лечение с 2—5 капель, крайне медленно увеличивая дозы.

Как показал наш первый опыт лечения больных шизофренией галоперидолом, препарат представляет большой интерес, он обладает рядом ценных качеств, отли-

чающих его от других нейролептических средств. Рассмотрим прежде всего особенности его терапевтического действия на различные формы шизофрении.

При периодической форме шизофрении (онейроидная, депрессивно-паранойдная, циркулярная) результаты лечения галоперидолом оказались превосходящими эффективность фенотиазиновых производных. Это особенно отчетливо проявилось при раннем начале терапии развивающегося приступа при интенсивном увеличении доз, что в ряде случаев позволило говорить о купирующем действии галоперидола на приступы, т. е. о влиянии не только симптоматическом, но и приближающемся к патогенетическому. С другой стороны, преимущества галоперидола ясно проявились при назначении его больным периодической шизофренией, у которых предшествовавшее лечение аминазином было безрезультатным, приводило к длительному затяжному течению приступа. У многих больных буквально на глазах, значительно быстрее, чем при применении пиперазиновых фенотиазинов, в течение первых дней менялась клиническая картина, наступала быстрая «кристаллизация» ремиссии. У ряда больных на смену длившегося месяцами однообразия и монотонности психопатологического проявления с вялостью, апатичностью, безучастностью, депрессией и др. после назначения галоперидола происходило как бы «оживление» эмоциональности и моторики с заметным появлением пластичности движений, с усилением активности больных наряду с исчезновением имевшихся остаточных психопатологических расстройств. В этом, кстати, нашла свое выражение описанная противоположность клиники терапии аминазином и галоперидолом: тенденция к затягиванию в некоторых случаях приступов периодической шизофрении под влиянием аминазина может быть противопоставлена быстрому действию галоперидола.

Среди непрерывно протекающих форм шизофрении особенно эффективным оказалось лечение паранойдной шизофрении, что отчетливо проявилось у хронических больных, ранее безуспешно лечившихся другими методами, в том числе и фенотиазинами. Обращало на себя внимание и то, что лучшие результаты терапии наблюдались в случаях, когда в клинической картине преобладали псевдогаллюцинации и другие проявления

синдрома Кандинского—Клерамбо. При этом, чем больше была чувственная окраска этих переживаний, тем чаще обнаруживался терапевтический эффект. Сказанное относится и к парафреничному варианту параноидной формы, который, как известно, плохо поддается терапии. Создается впечатление, что галоперидол в отношении этих больных оказывается наиболее эффективным по сравнению со всеми известными способами терапии, включая и психотропные средства. Столь отчетливой специфичности воздействия галоперидола на галлюцинации, как об этом пишут зарубежные авторы, мы не обнаружили, хотя галлюцинаторные формы бреда в общем оказались менее резистентными к терапии, чем паранойяльный бред, а в ряде случаев хорошие улучшения наблюдались у больных с многолетним безремиссионным течением процесса, состояние которых характеризовалось наличием вербального галлюциноза, что показал Ю. А. Александровский. По данным автора, повторные курсы терапии у хронических больных оказались менее эффективными, чем предыдущие, тогда как смена нейролептического средства (например, галоперидол — стелазин или галоперидол — мажептил) способствовала новому улучшению состояния.

Обращал на себя внимание и тот факт, что обычно в процессе установления оптимальных доз, а иногда и в первые недели лечения у целого ряда больных, в том числе и у тех, у которых в результате лечения возникли ремиссии, можно было наблюдать в той или иной степени выраженные своеобразные обострения симптоматики. Чаще всего это имело место у хронических больных с многолетним течением болезни и стойкостью имеющих психопатологических проявлений. Отмечалось усиление галлюцинаций, бредовых идей, ипохондрических переживаний, причем усиление психопатологических явлений носило как бы количественный характер — никаких признаков прогрессивности, дальнейшего движения процесса не отмечалось. Поэтому мы трактовали эти явления как «обострения без ухудшения состояния», противопоставляя их термину «обострение» в обычном психиатрическом смысле.

Интересная клиническая особенность этих состояний заключалась в том, что они носили тягостный для больных характер, приобретали оттенок «физического стра-

дания», иногда достигая такой силы, что сами больные говорили об их «невыносимости». У других больных с различного рода вариантами кататонической формы шизофрении эти своеобразные обострения носили иной характер, причем трудно укладывались в какую-либо синдромальную характеристику. Они протекали на фоне повышенного, часто эйфорически благодушного настроения, нередко с манерностью, но без гебефренной дурашливости. Сходство со своеобразным «псевдоманиакальным» состоянием состояло в большой активности больных, речевом возбуждении, хотя и приобретавшем временами характер разорванности, но в основном носившем характер многоречивости, в котором явно обнаруживалась наблюдательность больных, склонность к адекватным шуткам, остроумным замечаниям, которые свидетельствовали о контакте с окружающими, несмотря на «завесу манерности и разорванности» (С. Г. Жислин). У больных с хроническим течением заболевания эти обострения часто были предвестником наступающего вслед за этим улучшения состояния.

В заключение остановимся на некоторых других особенностях терапии галоперидолом, имеющих, как нам представляется, важное значение. При изложении терапии аминазином мы подчеркивали, что главная особенность действия фенотиазинов состоит в своеобразном торможении психических функций, что сопровождается своего рода блокадой эмоциональных проявлений. неотъемлемой составной частью лечения аминазином являются постоянные жалобы больных на сонливость, заторможенность, снижение инициативы. «Трудно думать, ничего не хочется делать», «с трудом преодолеваю себя» и т. д. — таковы обычные заявления больных. Наш опыт клинического применения галоперидола обнаружил ряд его особенностей, в своей основе отличных от действия других нейролептических средств. На всем протяжении лечения, особенно в начале терапии, но часто и при применении высоких доз с развитием побочных явлений у больных не обнаруживалось психической заторможенности, наступающее успокоение не сопровождалось сонливостью, апатичностью, безынициативностью. Наоборот, больные, как уже говорилось выше, были оживлены, деятельны, отмечали, что после первых же приемов у них «прояснилось в голове», «туман рассеял-

ся», «мысли стали отчетливыми», «появилась активность» и т. п., т. е. обнаруживалось известное стимулирующее и тимолептическое действие, еще более отчетливо выраженное, чем при лечении пиперазиновыми производными фенотиазинового ряда.

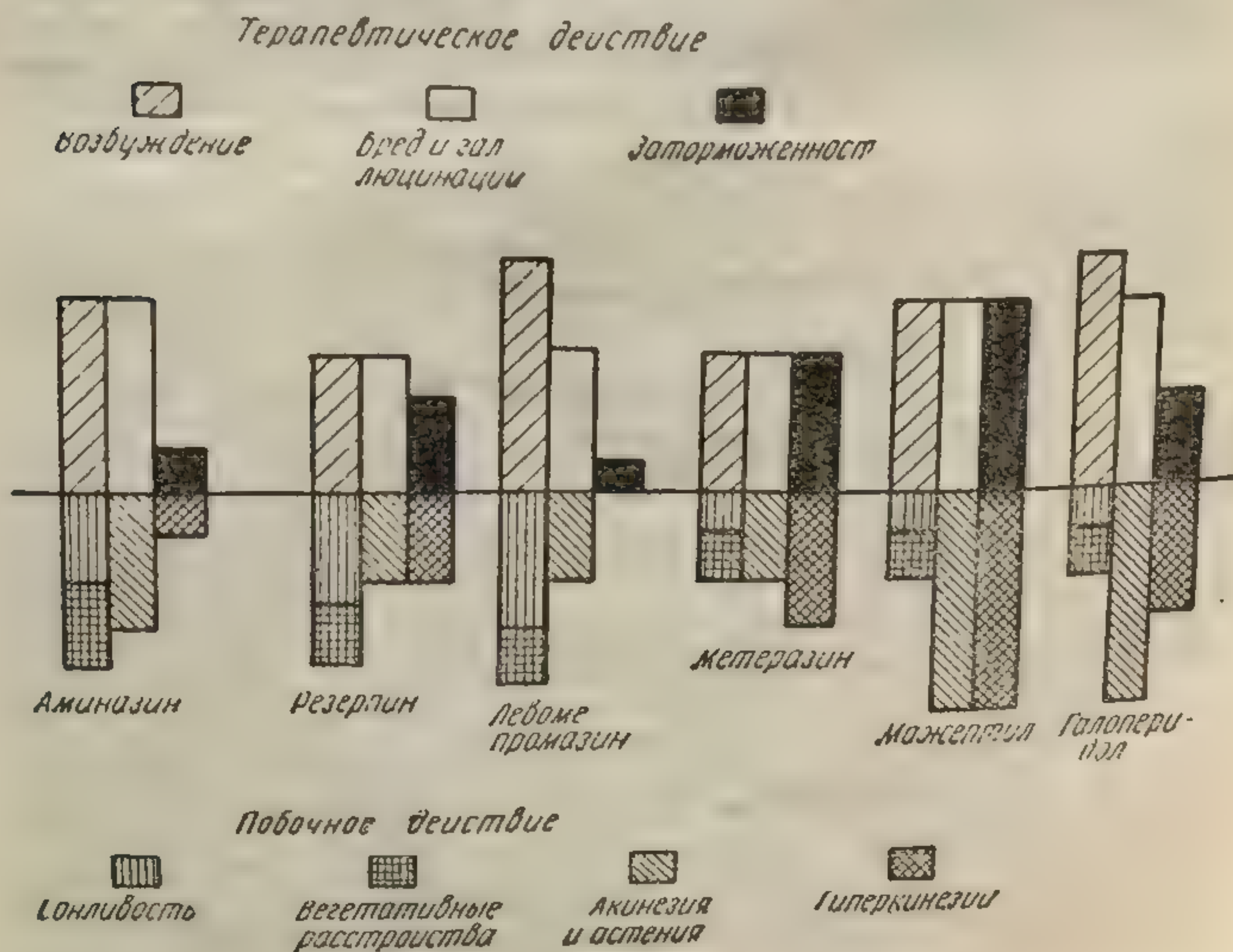
Таким образом, нейролептический эффект галоперидола обнаруживает еще меньшее, чем фенотиазиновые производные, угнетение психических функций. Если в свое время седативный эффект без гипнотического действия и расстройств сознания, достигаемый аминазином, был большим шагом вперед по сравнению с симптоматическим действием, например хлоралгидрата и барбитуратов, то особенности седативного действия галоперидола, несомненно, являются дальнейшим развитием этой стороны действия нейролептических средств.

Тимолептический эффект галоперидола, в известной мере противоположный наблюдаемому при лечении фенотиазинами с алифатической боковой цепью и более выраженный, чем у пиперазиновых производных, проявлялся также в том, что ни у одного из лечившихся больных не наблюдалось своеобразного депрессивного компонента. Наоборот, часто преобладал эйфорически приподнятый оттенок настроения, напоминающий синдром «витальной полноценности» (М. З. Каплинский). Интересно, что данная особенность наблюдалась в самом начале лечения, задолго до наступления настоящего улучшения. Другой особенностью явилась меньшая выраженность своеобразной астеничности, которой столь часто сопровождается лечение алифатическими дериватами фенотиазина. Наоборот, чаще отмечалась гиперстеничность со стремлением к активности. В то же время ипохондрический компонент нейролептического синдрома был отчетливо выражен и характеризовался многочисленными соматическими жалобами, опасениями больных за свою жизнь. В ряде случаев эти жалобы основывались на разнообразных альгических и сенестопатических явлениях, вызываемых действием галоперидола. Относительно частыми были жалобы на боли в области сердца. Описанные выше неврологические побочные явления, возникающие в процессе лечения галоперидолом, существенно отличаются от экстрапирамидных расстройств, характерных для фенотиазинов, особенно препаратов с алифатической боковой цепью (пиперази-

новые производные занимают как бы промежуточное положение). Так, наиболее типичный для аминазина акинето-гипертонический синдром (паркинсонизм) сменяется появлением и преобладанием дискинетических и гиперкинетических явлений, свойственных пиперазиновым производным, которые в свою очередь достигают максимальной выраженности в виде экситомоторных кризов, возникающих при лечении галоперидолом. Вместо типичных для аминазина подавленности, апатии, безучастности, депрессии при лечении галоперидолом характерны тревога, страх, беспокойство.

Наглядной иллюстрацией сказанного является таблица Делея и Деникера, дающая представление о соотношении особенностей терапевтического действия и побочного эффекта у наиболее типичных представителей фенотиазинового ряда с алифатической боковой цепью (аминазин, левомепромазин), пиперазиновых производных (метеразин, мажептил), резерпина и бутирофенонов (галоперидол).

Сравнительная оценка терапевтического действия и побочного эффекта основных нейролептических средств



Все эти, как и описанные выше в соответствующих разделах (аминазин, стелазин), отличительные свойства разных по химической структуре нейролептических средств позволяют ставить вопрос о неоднозначности их нейролептического действия, что побудило нас начать сравнительное клинико-лабораторное и экспериментальное изучение наиболее типичных представителей разных групп нейролептических средств: аминазина, стелазина, галоперидола. Тщательное динамическое клиническое изучение больных в рамках строго очерченных вариантов течения шизофрении в процессе терапии указанными препаратами (часто при последовательном их применении у одного и того же больного) проводится параллельно, при постоянном сопоставлении с результатами динамических лабораторных исследований: электроэнцефалографических, плетизмографических, вегетативных реакций, биохимических, иммуно-биологических. Одновременно с этим проводятся экспериментальные исследования на животных с использованием фармакологических, условнорефлекторных, патоморфологических и иммунобиологических методик.

Электроэнцефалографические исследования (Э. С. Толмасская, В. М. Каменская, М. А. Титаева) показали, что при лечении стелaziном в отличие от аминазина в первые 2—3 недели при применении сравнительно небольших доз отмечались более отчетливая нормализация альфа-ритма, улучшение реактивности на свет, тогда как при длительном лечении с применением высоких доз изменения электрической активности становились более похожими на наблюдаемые при аминазинотерапии (замедление ритмов, парадоксальные соотношения амплитуд потенциалов по областям и др.). Для галоперидола оказался характерным в начальной фазе его действия четкий активирующий эффект в виде снижения или исчезновения медленной активности, появления более частых ритмов, повышения реактивности, что было особенно характерно для больных, у которых до начала лечения имелось снижение уровня возбуждения в коре головного мозга. У больных с повышенным уровнем возбуждения в процессе терапии наблюдался противоположный эффект: снижался уровень возбуждения в коре, исчезали частые ритмы, появлялся нерегулярный низковольтный альфа-ритм, снижалась реактивность.

Способность галоперидола либо снижать, либо повышать уровень возбуждения коры в зависимости от ее функционального состояния менее отчетливо выражена у стелазина и отсутствует при лечении аминазином.

В дальнейшем в процессе длительной терапии, когда обнаруживалось антипсихотическое действие галоперидола, отмечалось дальнейшее снижение патологической электрической активности, восстанавливался регулярный альфа-ритм во всех областях коры головного мозга. При этом реакции усвоения ритма световых мельканий сохранялись в прежнем диапазоне частот либо несколько снижался их верхний предел. В отличие от аминазина и стелазина сдвиг электрических потенциалов в сторону более низких частот ограничивался восстановлением альфа-ритма. Даже на самых высоких дозах галоперидола не регистрировались характерные для аминазина электроэнцефалографические картины, сходные с получаемыми во время сна, и не исчезали реакции усвоения ритма. Общим и особенно характерным качеством галоперидола и стелазина явилось отсутствие замедления ритмики и снижения реактивности, столь типичных при лечении аминазином.

Изучение изменений плетизмограммы и сосудистых рефлексов под влиянием аминазина и стелазина (Ю. А. Тиркельтауб и А. Я. Раппепорт) показало, что в отличие от аминазина в начале лечения стелазинном чаще отмечалось усиление сосудистых реакций и оживление фона плетизмограммы. В процессе дальнейшего лечения стелазинном характер фоновой плетизмограммы и сосудистых рефлексов или мало изменялся, или имело место некоторое ослабление сосудистых реакций больше на дистантные раздражители, чем на безусловные. Ни в одном случае не наблюдалось свойственного аминазину затормаживания плетизмограммы и выраженного ослабления сосудистых реакций, что свидетельствует о меньшем тормозящем (а в ряде случаев и стимулирующем) влиянии стелазина на высшие отделы сердечно-сосудистой регуляции и высшей нервной деятельности.

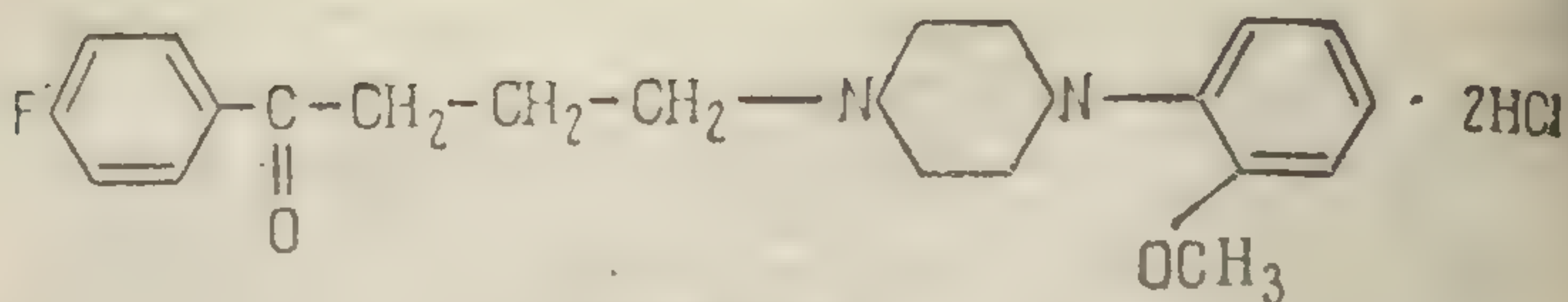
Экспериментальные данные, полученные В. И. Савчук и А. Я. Раппепорт методом условных рефлексов у собак, также выявили существенные различия. Если аминазин в дозах 0,5—10 мг/кг угнетает и полностью затормаживает положительные (двигательные, оборони-

тельные и пищевые) условные рефлексы, то при применении стелазина затормаживание этих рефлексов наступает лишь у части животных при применении высоких доз (1 мг/кг), тогда как малые дозы препарата (0,0001—0,1 мг/кг) вызывают некоторое усиление положительных рефлексов. При введении галоперидола в пропорциональных дозах происходит лишь некоторое снижение двигательных условных рефлексов, полное угнетение положительных условных рефлексов наступает только при систематическом ежедневном введении больших доз препарата (1 мг/кг). Аминазин оказывает выраженное влияние на внутреннее торможение, усиливая дифференцировочное и угасательное торможение в дозах, не ведущих к снижению раздражительного процесса, стелазин и галоперидол в этих же дозах существенно не влияют на состояние внутреннего торможения. Все три препарата понижают подвижность нервных процессов, однако эта способность наиболее выражена у аминазина.

Как видно из приведенных примеров, а также на основании многочисленных фактов, получаемых в других лабораториях и в клинике в процессе продолжающегося сравнительного изучения, клинические различия нейролептического влияния аминазина, пиперазиновых производных фенотиазинового ряда и галоперидола находят экспериментальное подтверждение. Полученные данные, носящие пока предварительный характер, по мере их накопления при постоянном сопоставлении с клиническими наблюдениями, как нам кажется, позволят выявить не только описанные, но и более тонкие различия в нейролептическом действии изучаемых препаратов, а также подойти к решению такого важного вопроса, как механизмы действия различных нейролептических средств и, возможно, обнаружить разные точки их приложения.

Галоанизон, седаланд, 20-28 МД

Препарат, синтезированный Янсенем, является одним из новейших нейролептических средств, первые публикации о котором относятся к марту 1960 г. [Дамезон, Одизио, Конт и Хюкве (Daumazon, Audisio, Conte и Huquet)].



Галоанизон

4'-флуоро-4[1-4'-(2 метокси-фенил) пиперазин]
бутирофенон.

В основе его химической структуры лежит также бутирофенон, соединенный, однако, с пиперазиновым кольцом, чем он отличается от галоперидола. Таким образом, при его синтезе рассчитывали изменить действие бутирофенона по такому же принципу, по какому создавались пиперазиновые производные фенотиазина. Как и следовало ожидать, включение пиперазинового кольца резко увеличило силу действия препарата. В опытах по уменьшению с помощью галоанизона гипертензионного эффекта адреналина он оказался в 2 раза активнее аминазина и в 3 раза сильнее галоперидола. Подавление рвотного действия апоморфина у собак также показало, что галоанизон оказывается в 8 раз сильнее аминазина и в 2 раза сильнее метеразина. Изучение свойств препарата на крысах Тюлье показало, что при введении внутримышечно 45—100 мг на 1 кг веса очень быстро, через 5—10 минут наступает успокаивающее действие без каких-либо наркотических явлений. Продолжительность действия препарата колебалась от 20 минут до 2 часов.

При введении галоанизона внутрь отмечалось более замедленное появление седативного эффекта, однако общая продолжительность действия оказывалась несколько большей. Выраженная активность препарата была подтверждена также в опытах на мышах: эффект его действия обнаруживался при введении интратеритонеально в дозах 1 мг на 1 кг веса, а у мышей, получивших предварительно амфетамин (15 мг на 1 кг веса), действие препарата выявилось с 2 мг на 1 кг веса. В опытах на мышах и собаках при передозировке препарата было обнаружено развитие экстрапирамидных явлений, сходных с вызываемыми другими нейролептическими средствами (тремор, слюнотечение и др.).

Все это дало основание Делею, Деникеру, Лери и Доне (Delay, Deniker, Leyrie, Donnet) считать, что по своим фармакологическим свойствам галоанизон является нейролептическим средством.

Это предположение было подтверждено и клиническими испытаниями препарата, которые в настоящее время весьма немногочисленны.

Уже первые опыты применения препарата в клинике показали его резко выраженное седативное действие при состояниях психомоторного возбуждения разного генеза. Данные Дамезона и сотрудников о быстром и эффективном купировании возбуждения получили подтверждение во всех последующих публикациях Масквина и Дерменгема (Masquin и Dermenghem), Парьента, Мадра и Кипмана (Pariente, Madre, Kirman), Фука, Лене, Матиа, Паго и Феррана и др. Это свойство препарата, превосходящего по своей силе все другие до этого известные нейролептические средства, дало основание называть его средством «скорой психиатрической помощи».

Согласно методике, предлагаемой Домезоном и сотрудниками, препарат вводят внутримышечно по 5 мг. Если после первой инъекции купирующего эффекта не наступило, инъекцию повторяют в той же дозе до 5—6 раз в сутки. Парьент и соавторы рекомендуют более высокие дозы: 10—12 мг однократно внутримышечно, при отсутствии эффекта введение удвоенной дозы (до 40 мг в первые часы), но не более 100 мг внутримышечно в день. Делей и сотрудники считают средней дневной дозой 75—130 мг, высшей — 320 мг. Внутривенное введение препарата имеет преимущество, так как благодаря этому купирование возбуждения происходит быстрее. У некоторых больных через некоторое время вновь развивается возбуждение, требующее повторной инъекции. Масквин и соавторы купировали возбуждение внутримышечным введением 30—40 мг галоанизона в день, не получая сколько-нибудь заметного побочного эффекта.

Многие указывают, что эффективность и безопасность препарата делает его применение наиболее ценным при ликвидации состояний возбуждения у соматически ослабленных больных, при атеросклерозе и пр., т. е. в случаях, когда применение других методов лечения было опасно.

По мнению большинства авторов, после того как будет достигнуто успокоение, дозы препарата следует уменьшать постепенно во избежание рецидива возбуждения, заменяя парентеральное введение таблетками. Хорошие результаты были получены при комбинировании лечения галоанizona и фенотиазиновыми производными, а также с малыми дозами барбитуратов, если учесть их потенцирование галоанizona. При условии удачного подбора доз успокоение больных часто сопровождалось сном, близким к физиологическому. В других случаях сонливость не возникает: больной лежит с закрытыми глазами, спокойно и равномерно дышит; при этом он реагирует на внешние раздражители, при обращении к нему он отвечает на вопросы, может встать и самостоятельно передвигаться. Ритм сна, как правило, не нарушается, появление бессонницы — один из признаков передозировки.

Обычно купирующий эффект при достаточных дозах препарата отмечается на протяжении первых 24 часов лечения, иногда лечение продолжается несколько дней.

Из побочных явлений, возникающих при кратковременном лечении, следует указать на частую тошноту и рвоту, эпизодические слюнотечения, преходящие приступы тахикардии. Иногда отмечалась повышенная потливость, запоры, судорожные подергивания мышц. Все эти явления кратковременны и быстро обратимы. Изменения артериального давления, нарушения сердечно-сосудистой системы, функций печени и почек в литературе пока не описаны. Однако Домезон не рекомендует проводить лечение при диабете и заболеваниях почек.

По поводу длительного курсового лечения шизофрении до настоящего времени имеются лишь отдельные сообщения. Наиболее полное изучение этого вопроса было проведено в клинике Делея. Согласно этим данным, длительное применение галоанizona сопровождается развитием резко выраженных побочных явлений, весьма сходных с наблюдающимися при лечении галоперидолом, но значительно более резко выраженными. Начиная со 2—3-го дня лечения, чаще при парентеральном способе лечения, возникала акатизия и, как правило, в дальнейшем развивался паркинсонизм.

В связи с многообразием и выраженностью неврологических проявлений рекомендуется при первой же воз-

возможности переходить к приему лекарства внутрь, стараясь подбирать оптимальные для каждого больного дозы.

Что касается клинической эффективности галоаннизона, то пока небольшое число лечившихся больных, разнообразие литературных данных и короткий срок наблюдения не дают возможности высказаться на этот счет определенно. Имеются данные об антигаллюцинаторном действии препарата, как будто даже более сильном, чем это имеет место при лечении галоперидолом. Хороший результат получен при лечении бредовых состояний, однако остается неясным, при каких вариантах параноидной шизофрении галоаннизон наиболее эффективен. У некоторых больных с кататоно-гебефренической шизофренией достигается растормаживающий эффект с улучшением контакта и возвратом спонтанной активности.

Как показало клиническое изучение галоаннизона, проведенное нами совместно с И. Я. Гуровичем и Ю. А. Александровским, наиболее отчетливый седативный эффект при состояниях психомоторного возбуждения возникал при внутримышечном введении препарата по 20 мг несколько раз в день до 100—120 мг, а в отдельных резистентных случаях до 160—180 мг в сутки. При переходе от парентерального введения препарата к приему внутрь дозу приходилось увеличивать примерно в 1½ раза.

Исследование подтвердило мнение авторов о безусловно высокой эффективности препарата при купировании разного рода возбуждений. При шизофрении особенно отчетливый эффект обнаруживался в свежих случаях и при преобладании в клинической картине маниакальных и галлюцинаторно-параноидных явлений, несколько хуже поддавалось купированию кататоническое возбуждение, особенно в хронических случаях люцидной кататонии. В случаях успешного лечения седативный эффект наступал в течение 1—2 недель лечения.

С целью изучения вопроса об эффективности галоаннизона при курсовом лечении, не освещенного в литературе, нами было проведено длительное лечение группы больных разными формами шизофрении, в средних дозах 100—140 мг в день на протяжении 1—3 месяцев.

Терапевтическая эффективность галоанизона у больных периодической шизофренией приближалась к эффективности галоперидола, хотя и была выражена менее отчетливо. Вместе с тем при лечении онейроидной кататонии выявилась весьма интересная особенность, свидетельствующая о каком-то весьма своеобразном воздействии препарата на моторные нарушения: в первую очередь на 2—3-й день лечения исчезало моторное возбуждение; оставаясь в последующем спокойными, внешне упорядоченными, больные часто спокойно, охотно рассказывали о своих фантастических сновидных переживаниях. Указанное своеобразное избирательное действие препарата обнаружилось и у ряда больных люцидной кататонией, состояние которых к началу терапии характеризовалось кататоно-гебефренным возбуждением, не поддающимся другим видам лечения. В процессе длительного (1—2 месяца) лечения галоанизоном наступало улучшение, позволявшее выписать больных из клиники, где они до этого находились в течение многих месяцев. При этом их состояние характеризовалось упорядоченным поведением с элементами критического отношения, в то время как оставалась такая симптоматика, как речевая разорванность, манерность, вычурность в высказываниях и отдельных поступках. Для сохранения достигнутого улучшения у этих больных требовалась поддерживающая терапия галоанизоном или другими нейролептическими средствами. Лечение во время ступорозных состояний было неэффективным.

При параноидной шизофрении терапевтическая эффективность была меньшей, чем у галоперидола, хотя купирующий возбуждение эффект нередко был выражен отчетливее. Однако в отдельных, пока единичных случаях хронических затяжных параноидных состояний удавалось наблюдать неожиданно хороший эффект после ряда лет длительного безремиссионного течения, не поддающегося никаким другим видам терапии. Обычно вначале, часто внезапно, исчезали галлюцинации, затем бредовые идеи теряли свою актуальность и переставали определять поведение больных, что позволяло переводить их на поддерживающую терапию аминазином и выписывать из стационара.

В заключение следует указать, что галоанизон, как и галоперидол, успешно применялся для «долечивания»

больных, у которых предшествующее лечение фенотиазинами приводило к затяжному течению. В этих случаях быстро исчезали монотонность и однообразие клинической картины, быстро наступало улучшение состояния, что особенно отчетливо обнаруживалось у больных периодической шизофренией. Хотя по своей эффективности и в этом отношении галоанизон уступает галоперидолу, тем не менее его применение оказалось вполне оправданным.

Б. ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ

Транквилизаторы отличаются от класса нейролептических веществ рядом признаков. Прежде всего их антипсихотическое действие выражено значительно меньше, лечение транквилизаторами не сопровождается побочными экстрапирамидными и нейро-вегетативными побочными явлениями, столь характерными для нейролептических средств.

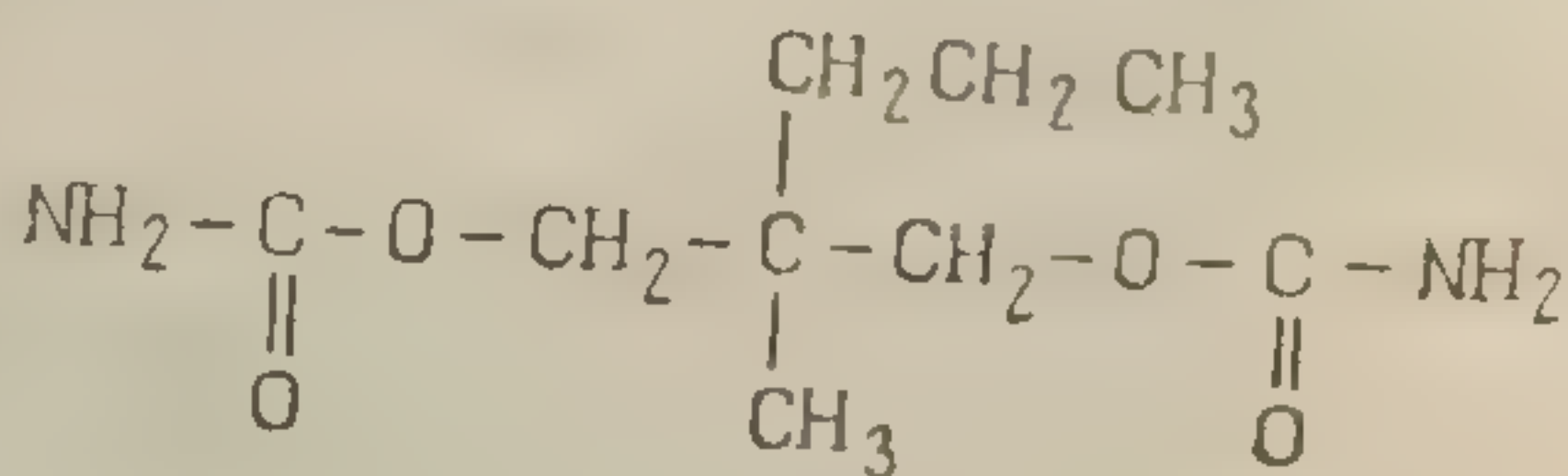
Исторически сложилось так, что в начале применения психотропных средств транквилизаторами и атарактиками называли все психофармакологические средства и лишь позднее, когда накопилось достаточное количество клинических наблюдений, говорящих, в частности, о неэффективности ряда новых веществ при лечении психотических состояний, транквилизаторы были выделены в самостоятельную группу. Однако и до настоящего времени многие авторы придерживаются взгляда о близости класса нейролептических средств и транквилизаторов, если учесть общее для них седативное действие (в отличие от стимуляторов). Так, в последней своей работе Шеперд и Уинг разграничивают большие транквилизаторы (Major Tranquillisers), включая сильнодействующие фенотиазины, препараты резерпина и бутирофеноны, и малые транквилизаторы (Minor Tranquillisers), слабодействующие фенотиазины и производные дифенилметана.

Поскольку целый ряд психотропных веществ отличается по существу от описанного выше класса нейролептических средств как по своему химическому строению, фармакологическим свойствам и главное по клиническому действию, мы, исходя из практических соображений, сочли наиболее целесообразным рассматривать группу транквилизаторов отдельно.

Применение транквилизаторов в психиатрии наглядно показывает закономерность, имеющую место в отношении почти всех новых лечебных методов. Вначале увлечение новым препаратом и восторженные отзывы авторов о его прекрасной эффективности почти при всех заболеваниях, потом разочарование и нередко полный отказ от его применений и, наконец, выделение истинных показаний, после чего метод или лекарственное вещество занимает свое настоящее место.

Показания к применению транквилизаторов складываются из их преимущественного действия на состояния, характеризующиеся преобладанием тревоги, страха, аффективной неустойчивости, возбудимости и напряженности, чувством «внутренней напряженности», бессонницей и др. Это перечисление показывает, что основное применение транквилизаторы находят в практике лечения всевозможных психотических состояний, психопатий и пр., т. е. в «малой психиатрии». Вместе с тем до настоящего времени такие авторы, как Кэтел, Колман, Нелсон, Олсон (Coleman, Nelson, Olson), Симс (Simms) и многие другие, говорят о бесполезности транквилизаторов при лечении шизофрении. Однако исследования многих авторов [Д. Д. Федотов, И. Н. Станишевская, В. В. Бориневич, А. С. Тиганов, Л. И. Голубых, В. М. Каменская, Л. И. Ландо, Пеннингтон (Pennington), Барбер (Barber)] и наши собственные наблюдения показали, что и при лечении некоторых состояний шизофрении главным образом во время ремиссий, а также в комбинации с другими психотропными средствами транквилизаторы оказываются весьма ценными, а часто и незаменимыми средствами.

Мепротан, андаксин, мепробамат, экванил, мильтаун, седазил, транквилин, урбил и др. (всего 40 названий).



Мепротан

2-метил-2п-пропил-1,3-пропанедиол дикарбамат.

За рубежом наиболее распространено название «мепробамат», которым нередко обозначаются все транквилизаторы. В СССР выпускается мепротан, хорошо известен венгерский андаксин.

Мепротан, применяющийся с 1946 г. в качестве мышечного релаксанта, является наиболее распространенным и лучше других изученным представителем класса транквилизаторов. По своим фармакологическим свойствам он характеризуется седативным действием на центральную нервную систему, антагонистически влияет на вещества, вызывающие судороги, усиливает действие снотворных, обладает умеренным гипотермическим действием, а также является центральным мышечным релаксантом.

Обладая, как видно, многими общими свойствами с нейролептическими средствами, он в то же время существенно не влияет на деятельность вегетативной и сердечно-сосудистой системы, не оказывает действия на дыхание и гладкую мускулатуру.

В клинике мепротан применяется преимущественно при состояниях, характеризующихся нерезко выраженными явлениями тревоги, страха, повышенной возбудимостью, астенией, бессонницей, неглубокой депрессией. Следовательно, сфера его приложения ограничивается психотическими состояниями с преобладанием астенических, астено-депрессивных, астено-ипохондрических явлений невротического, соматогенного или иного генеза.

Как уже указывалось, мепротан находит свое применение и при шизофрении. Клиническое изучение показало его высокую эффективность при лечении больных в состоянии ремиссии, особенно при астеническом варианте (по В. М. Морозову, Г. К. Тарасову и Г. Я. Авруцкому). Применение мепротана позволило уменьшать, а часто и ликвидировать астению эффективнее, чем это достигалось прежде при лечении глюкозой, витаминами, препаратами мышьяка и стрихнина и т. п. Описанные нами колебания в состоянии ремиссий, разного рода обострения состояния, отличные от рецидивов психоза, нередко психогенно- и соматогенно провоцируемые, характеризующиеся преобладанием астено-депрессивной симптоматики, успешно подвергались обратному развитию при применении препарата.

Важно подчеркнуть, что своевременно начатое и регулярное лечение таких больных являлось важным профилактическим мероприятием, в целом ряде случаев предупреждающим развитие рецидивов заболевания, поскольку существует прямая пропорциональность между депрессивными и астено-депрессивными обострениями во время ремиссий и возникающим рецидивом психоза. Поэтому не будет большим преувеличением считать своевременное и активное лечение такого рода состояний ранней профилактикой рецидивов, особенно если комбинировать применение мепротана с общеукрепляющим лечением, психотерапией и социально-трудовыми мероприятиями, о чем неоднократно указывалось советскими авторами, изучающими вопросы клиники и терапии больных шизофренией в состоянии ремиссии (Д. Е. Мелехов, В. М. Морозов, Г. К. Тарасов, Р. А. Наджаров, Г. Я. Авруцкий, А. В. Какабадзе, А. Н. Попова, Л. М. Елгазина).

Особенно велика роль мепротана при поддерживающей терапии аминазином, в процессе которой, как известно, очень часто возникают многочисленные побочные явления, в том числе характеризующиеся преобладанием астенических, нерезко выраженных депрессивных, астено-депрессивных, астено-ипохондрических и других состояний. В этих случаях применение комбинированной аминазин-мепротанной терапии часто дает хороший эффект. В то же время следует в каждом случае депрессий, возникающих в процессе поддерживающей терапии аминазином, тщательно клинически дифференцировать их характер. При возникновении глубокой депрессии, приближающейся по своей выраженности к эндогенной, а также при наличии компонентов ажитации применение мепротана обычно оказывается безрезультатным, а в ряде случаев связано с серьезными последствиями ввиду возможности суицидальных действий таких больных, что особенно опасно, если учесть амбулаторные условия лечения.

Вопреки мнению ряда авторов об эффективности комбинированного лечения мепротаном и аминазином больных шизофренией с психотическими состояниями [Пенингтон, Полард (Pollard) и др.], мы не получали в этих случаях положительных результатов, существенно отличающихся от лечения только аминазином.

Так, вопреки мнению Пеннингтон, которая подчеркивает особенно хорошее действие препарата при лечении параноидных форм, мы ни в одном случае лечения мепротаном не видели существенного влияния на галлюцинаторно-бредовую симптоматику.

Однако при вяло текущей шизофрении, при некоторых вариантах простой формы с преобладанием в клинической картине элементов тревоги, страха, навязчивостей, фобий, астено-депрессивных состояний, длительное лечение мепротаном или его комбинацией с аминазином оказывается достаточно эффективным. А. Г. Амбрумова и Б. А. Целибеев указывают на целесообразность сочетания в этих случаях мепротана с аминазином. Заслуживают также внимания наблюдения сотрудников кафедры психиатрии Центрального института усовершенствования врачей о благотворном влиянии мепротана на уменьшение паркинсонизма, возникающего при лечении аминазином.

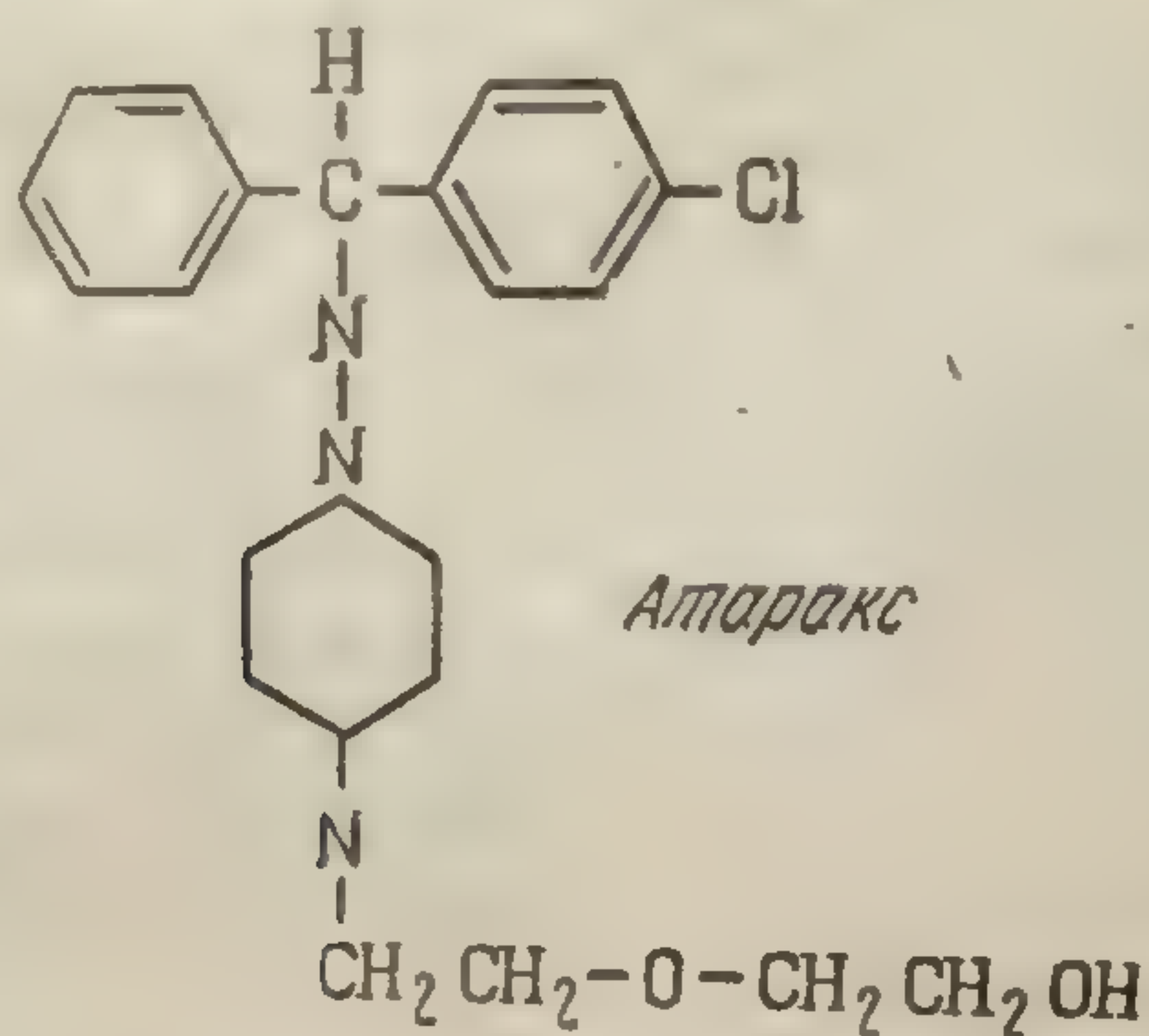
Все вышесказанное о сочетании мепротана с аминазином, согласно нашим наблюдениям, может быть в полной мере отнесено к другим нейролептическим средствам как фенотиазинового ряда, так и к бутирофенонам.

Применяется мепротан в таблетках по 200 и 400 мг, средняя дневная доза составляет 2 г, может быть увеличена до 3—4 г (а по данным зарубежных авторов, до 5—6 г в день). М. В. Коркина, В. Ф. Народицкая и З. Г. Стрельцова считают средней дозой мепротана 800—5000 мг в день и рекомендуют длительное лечение (не менее 4—5 недель).

Побочные явления при лечении мепротаном обычно незначительны, однако при длительном лечении большими дозами, а иногда у больных с индивидуальной повышенной чувствительностью к препарату, развиваются аллергические кожные реакции в виде высыпаний и отеков, тошнота, рвота и другие диспепсические явления, сонливость, эйфория, чувство внутреннего беспокойства.

Все эти явления обычно бесследно проходят через несколько дней после отмены мепротана. В литературе имеются указания на отдельные случаи привыкания к препарату и абстиненции, что позволило ряду американских авторов ввести новый термин «миллтаунизм».

Атаракс, гидроксизин, вистарил.



1-(p-хлорбензгидрил)-4-[2-(2-гидроксиэтоксиг)-этил] пиперазин-дигидрохлорид.

Для фармакологических свойств этого препарата наиболее характерным считается адренолитическое, антигистаминное и холинолитическое действие.

Он подавляюще влияет на действие мескалина, лизергиновой кислоты и амфетаминов. Кроме того, атаракс является мышечным релаксантом, оказывает седативное действие, уменьшает двигательную активность. Свое основное применение в психиатрической практике атаракс получил главным образом в пограничной психиатрии для лечения разного рода невротических состояний. В частности, к настоящему времени имеется большая литература о лечении страхов, навязчивостей, невротических ипохондрий и др.

Что же касается его применения при шизофрении, то уже в ранних работах, посвященных эффективности атаракса, имеет место сдержанное отношение авторов. Лишь отдельные исследователи, например Шрам (Schram), указывали, что при условии длительного лечения (до 6 месяцев) удавалось достичь лечебного воздействия на патологическую симптоматику, в том числе и на бредовые явления. В последующие годы атаракс при психотических шизофренических состояниях применялся весьма ограниченно. О его благотворном влиянии на состояния тревоги и напряженности пишут Шаловиц (Shalowitz), Ассаэль и Шульман (Assael, Sulman). Лишь отдельные авторы указывают на успеш-

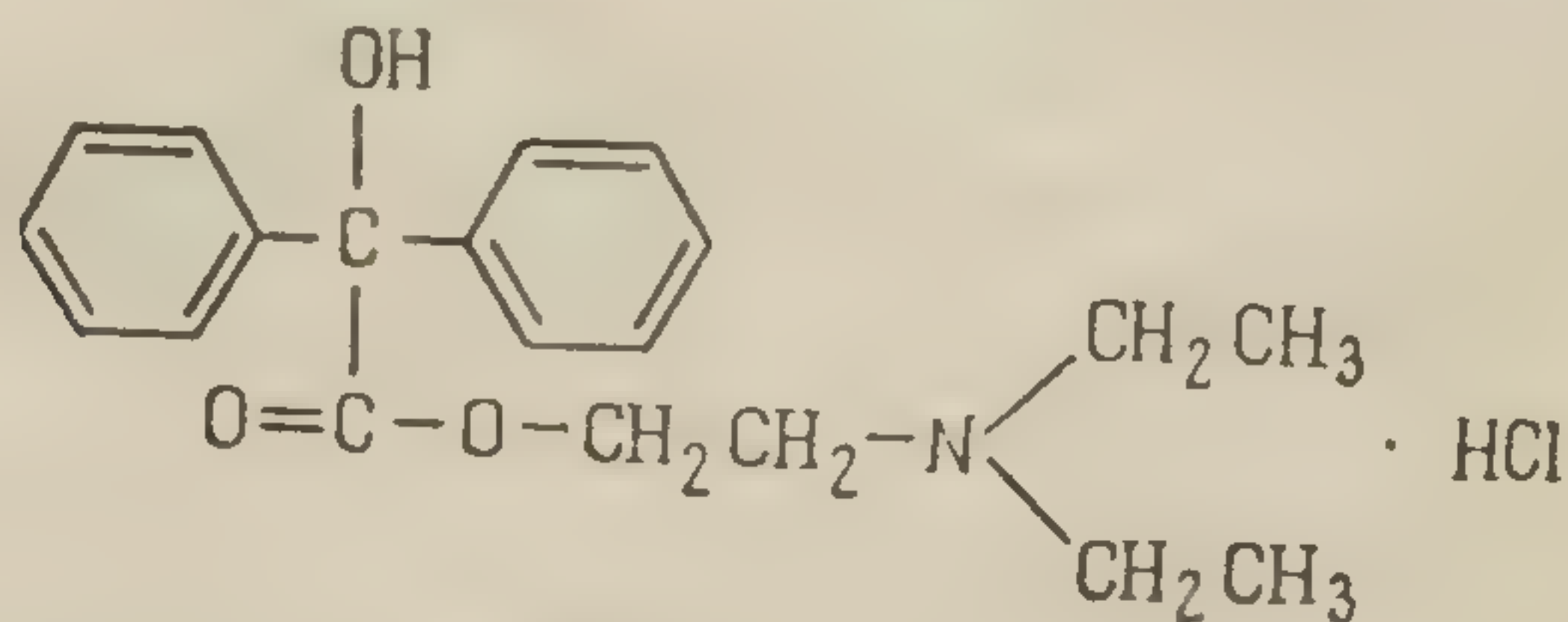
ное применение атаракса при шизофрении. Так, Лапола (Lapolla), применяя высокие дозы, наблюдал улучшение у больных параноидной и кататонической шизофренией. Большинство же исследователей считает, что атаракс наиболее удобен для применения в амбулаторной практике. По мнению Редера (Reder), препарат весьма эффективен в качестве добавочного средства при лечении депрессивных состояний электросудорожной терапией, а также при амбулаторном лечении неврозоподобной шизофрении.

Согласно нашему опыту лечения атараксом шизофрении, его применение в острых состояниях и у психотических больных по существу неэффективно и не может идти ни в какое сравнение с лечением нейролептическими средствами. Вместе с тем данные, приведенные в разделе, посвященном применению мепротана при шизофрении, полностью относятся и к атараксу. Имеющийся пока еще небольшой опыт не позволяет в настоящее время высказываться определенно о дифференциальных клинических показаниях к этому или иному из этих двух транквилизаторов. Пока они представляются нам разноречивыми, хотя и отмечается разное реагирование больных на эти препараты: у одних лучший эффект наблюдался при лечении мепротаном, у других — атараксом. В связи с этим оправданным является чередование данных препаратов, а в отдельных случаях их комбинированное применение. Уровень применяющихся доз зависит от характера лечащихся больных. Если для лечения невротических проявлений необходимы, как правило, небольшие дозы (25—100 мг в день), при психотических состояниях требуются значительно большие дозы и длительность терапии. Шаловиц рекомендует для лечения больных с состоянием тревоги и напряженности дозы от 30 до 400 мг на протяжении от 5 месяцев до 4½ лет, другие применяли более высокие дозы — до 800 мг в день.

Методика Лапола заключалась в наращивании начальной дозы (75 мг в день) до достижения максимального терапевтического эффекта, причем высшая доза составляла 2000 мг в день. При лечении вяло текущей шизофрении и во время ремиссий мы, начиная с 50 мг в день, увеличивали дозы до 500 мг, в зависимости от индивидуального реагирования больных и уровня дру-

гих медикаментозных средств в случаях, когда атаракс был составной частью комбинированного лечения. Побочные явления незначительны, имеют место лишь при высоких дозах и заключаются в сухости слизистых оболочек, сонливости и других преходящих явлениях.

Амизил, диазил, бенактизин, валладан, дифемин, кафрон, люцидил, нервактил, нервактон, нутинал, паразан, парпон, прокалм, суавитил, транквиллин, фобекс, и др. (всего 22 названия).



АМИЗИЛ

хлоргидрат диэтиламиноэтилового эфира
бензиловой кислоты, 2 — диэтиламиноэтил-бензилат-
гидрохлорид.

Выпускается отечественной промышленностью в таблетках по 1 и 2 мг.

Как по своей химической структуре, так и по фармакологическим свойствам амизил близок к препаратам, обладающим мощным центральным холинолитическим эффектом (спазмолитин, тифен, бензацин и др.), свойства которых особенно полно изучены советскими фармакологами (С. В. Аничков, А. В. Вальдман, М. Д. Машковский, М. Я. Михельсон, С. С. Либерман и Р. Ю. Ильюченко и многие другие).

Холинолитическое действие амизила связано с блокадой как периферических, так и центральных холино-реактивных систем. С его помощью устраняется возбуждение блуждающего нерва, возникает сухость слизистых оболочек, мидриаз и другие атропиноподобные явления. Диапазон фармакологического действия амизила складывается также из спазмолитического, противогистаминного и антисеротонинового действия. Он уменьшает действие судорожных веществ (П. П. Денисенко), усиливает действие барбитуратов и других снотворных.

анальгезирующих и местноанестезирующих веществ (С. С. Либерман). Как центральный холинолитик может предупреждать или ослаблять паркинсонические явления, вызванные фенотиазиновыми производными и резерпином.

Относясь, как и мепротан, к разряду «малых транквилизаторов», амизил применяется главным образом при лечении невротических и сходных с ними состояний, которые характеризуются преобладанием в клинической картине астении, легкой депрессии, тревоги, страха, «внутреннего беспокойства». Мнения авторов об эффективности препарата при этих состояниях весьма разноречивы, что было особенно заметно в первых работах, посвященных клиническому применению амизина [Винкельман (Winkelmann), Аман (Amann), Файнблат и Фергюсон (Feinblatt, Fergusson)].

В нашей стране проведено достаточно глубокое изучение особенностей этого препарата и его клинического действия. Наиболее широкое применение он получил в клинике пограничных состояний для лечения навязчивостей, астенических, астено-депрессивных, астено-ипохондрических, фобических и тому подобных состояний. Вместе с тем препарат достаточно хорошо зарекомендовал себя и в клинике шизофрении.

Как показали исследования Б. С. Бамдаса, амизил оказался наиболее эффективным при вяло текущей (неврозоподобной) шизофрении с преобладанием в клинической картине фобий, навязчивостей, ипохондрического синдрома с сенестопатиями. Однако лучший эффект достигается при комбинированном лечении с аминазином и при условии длительной терапии.

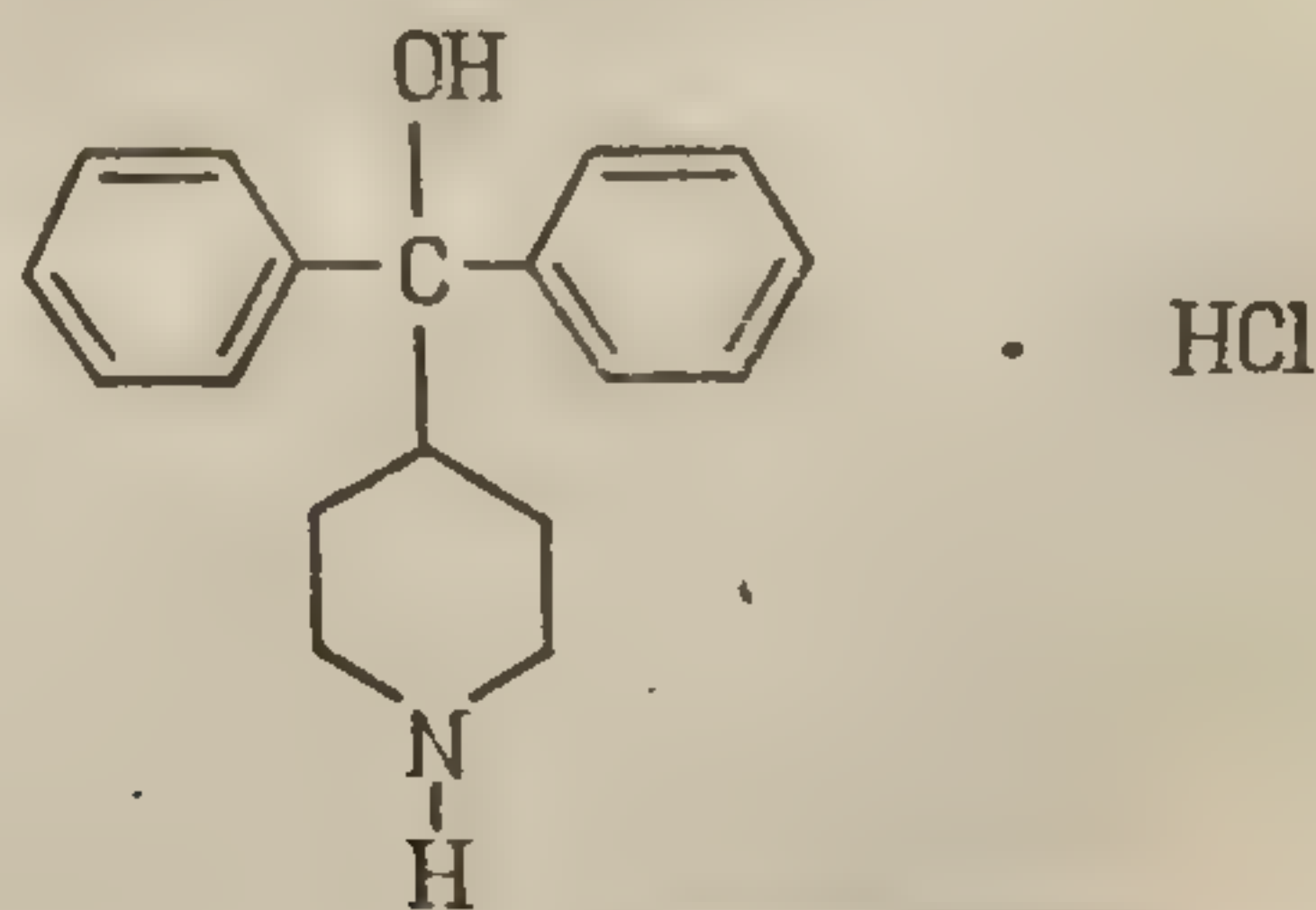
Эти данные, как и данные других авторов, сводятся к тому, что об амизиле, как, впрочем, и о других транквилизаторах, правильнее говорить как о составной части комплексного лечения шизофрении. Наш опыт лечения этим препаратом навязчивых, ипохондрических, астенических и других состояний при шизофрении показывает, что лечение было эффективным лишь при условии сочетания с нейролептическими средствами. Важно подчеркнуть, что амизил был показан только в тех случаях, когда все эти явления носили как бы невротический характер, т. е. сопровождались адекватной эмоциональной реакцией, были относительно просты по своей

структуре, не сочетались с иными шизофреническими симптомами, не были связаны с аналогичной симптоматикой психотического периода и развивались чаще всего не «эндогенно», а были связаны с соматогенной или психогенной провокацией.

В тех же случаях, когда приходилось дифференцировать астению с вялостью, где навязчивости носили нелепый характер, сопровождались обширными ритуалами, т. е. у больных, у которых отчетливо выступала шизофреническая природа всех этих «неврозоподобных» проявлений, лечение только амизилом часто оказывалось безрезультатным. Требовалось длительное лечение нейрорептическими средствами, возможно, в комбинации с амизилом.

Амизил обычно употребляется в таблетках по 8—12 мг в день, зарубежные авторы употребляют более высокие дозы (15—25 мг), побочные явления (головокружения, парестезии, сухость слизистых оболочек, иногда усиление тревоги, сенестопатий) чаще бывают в первые дни лечения, кратковременны и легко обратимы.

Френквел, азациклонол, атарактан, калмеран, психозан, френотон.



Азациклонол

α-(4-пиперидил)-бензогидрол гидрохлорид.

Как мепротан и амизил, френквел является производным дифенилметана. По химической структуре он весьма сходен с перидролом (см. ниже), однако фармакологические свойства этих двух препаратов весьма различны: если перидрол стимулирует активность лабораторных животных, то френквел ее угнетает (относится к классу транквилизирующих средств).

Из фармакологических свойств френквела известна его способность ликвидировать галлюцинаторный эффект мескалина и LSD-25, а также уменьшать центральное возбуждение, вызванное кокаином. Эти свойства препарата особенно отчетливо обнаруживаются по нормализации электроэнцефалографических кривых после применения галлюциногенных и возбуждающих средств, что показали исследования Сулерака (Sulerac) и соавторов. В работах, посвященных фармакологии френквела, особое внимание обращается на его малую токсичность.

Относительно клинической эффективности френквела, как и в отношении других транквилизаторов, мнения авторов расходятся. Холандер и Форт (Hollander, Fort) считают его применение при шизофрении бесполезным, тогда как Сулерак, Альперн, Морель и Шоль (Sulerac, Alpern, Morel, Chol) высоко оценивают терапевтическую эффективность препарата. Как удается выяснить из работы Сулерака и соавторов, стремящихся в отличие от англо-американских исследователей найти клинически дифференцированные показания к применению препарата, лечение френквелом оказалось весьма эффективным при лечении галлюцинаторных состояний с хронической эволюцией (по Маньяну). Применяя высокие дозы, авторы добились быстрого улучшения состояния с возникновением высококачественных ремиссий, что позволило выписать больных, которые вернулись к своей обычной работе.

Эрве (Erve) и сотрудники считают, что способность препарата воздействовать на явления психического автоматизма и особенно на галлюцинации выдвигают френквел на первое место в современной химиотерапии психических заболеваний. По их данным, лечение этим препаратом особенно эффективно при психозах, протекающих с преобладанием ярких галлюцинаторных переживаний и симптомов психического автоматизма. Авторы подчеркивают прекрасную переносимость препарата и успешное сочетание с нейролептическими средствами. Барбер также дает положительную оценку френквелу при лечении больных шизофренией.

Подробное одновременное клиническое, патофизиологическое, электроэнцефалографическое и биохимическое изучение френквела было проведено в нашей

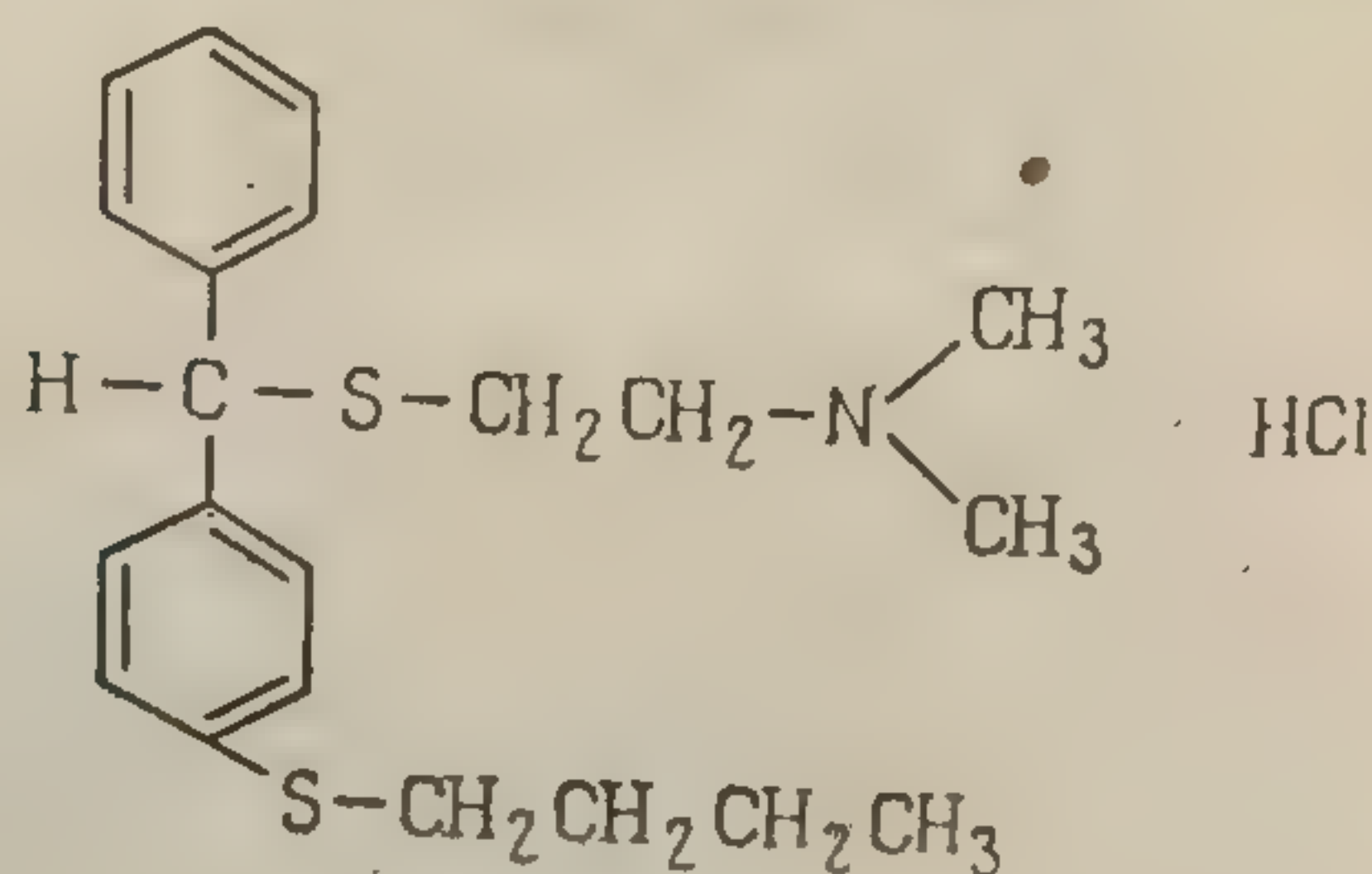
стране А. С. Тигановым, Л. И. Голубых, В. М. Каменской и Л. И. Ландо. По их данным, применение френкела больным параноидной шизофренией способствовало в одном случае уменьшению галлюцинаций, явлений психического автоматизма и бреда, что сопровождалось нормализацией электроэнцефалограммы, улучшением биохимических показателей. У 2 других больных отмечалось ухудшение состояния с усилением бреда и галлюцинаций. У больной кататонической формой существенных изменений в состоянии не наступило. Авторы применяли дозы 400—500 мг в день на протяжении 22 дней.

Из побочных явлений описаны лишь встречающиеся диспепсические расстройства.

Методика применения препарата по Сулераку и соавторам: первые 2 дня назначают по 200 мг в день внутривенно (внутримышечно введение препарата не рекомендуется!), затем внутрь по 250—500 мг в день.

Улет и Гудрих рекомендуют применять внутрь по 100 мг 3 раза в день, после возникновения улучшения состояния постепенно снизить дозы до 20 мг и на этом уровне проводить поддерживающее лечение. При внутривенном способе лечения проводить по 100 мг через 8 часов на протяжении 7 дней, после этого переходить к применению препарата внутрь.

Каптодиамин, суврен, коватин, каптодрамин, коватико



Каптодиамин

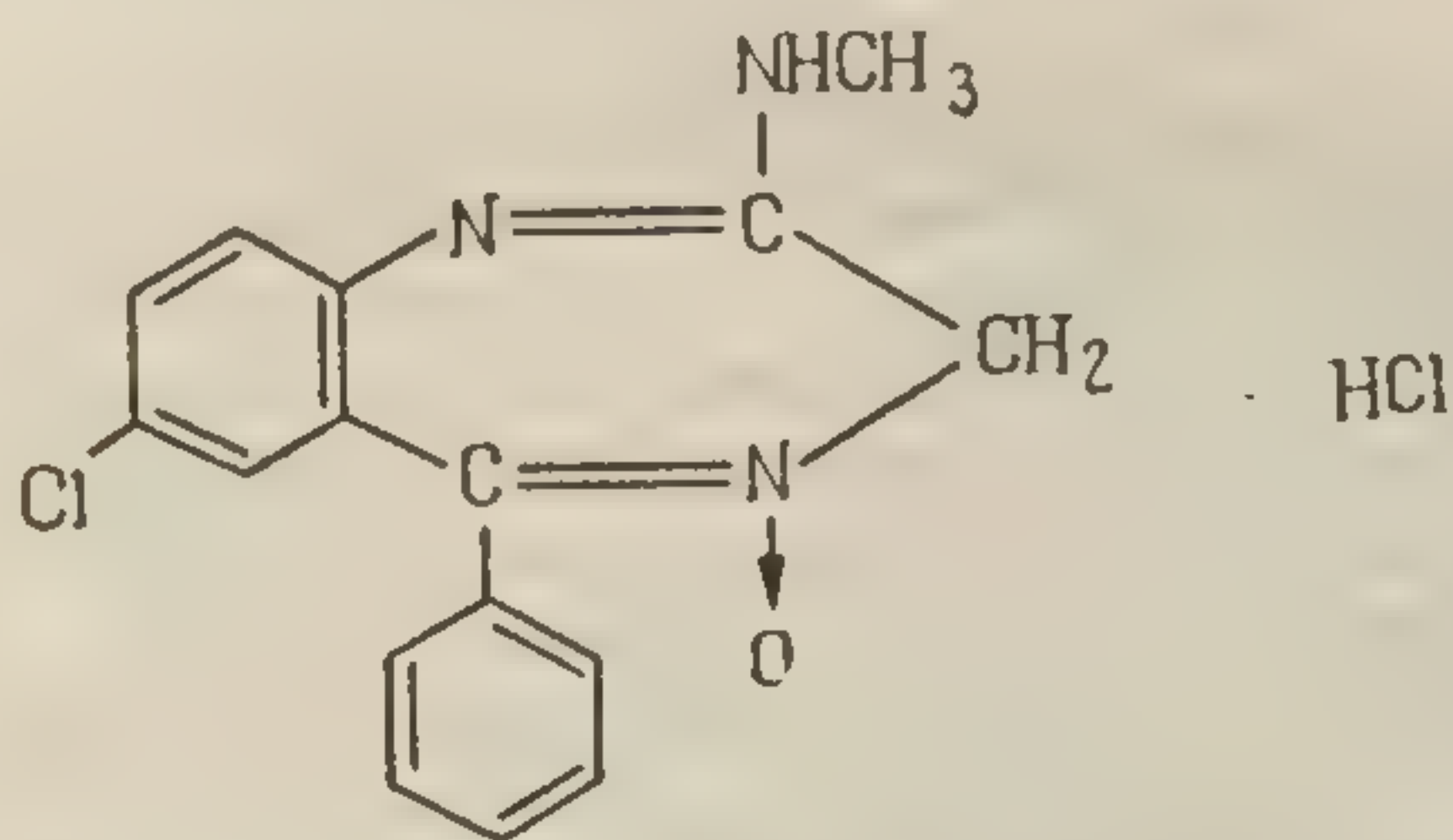
р-п-бутилмеркаптобензгидрил β-диметиламиноэтил
сульфид гидрохлорид.

Препарат является четвертым производным дифенилметана. Как пишет Юс (Jus), каптодиамин обладает спазмолитическим действием.

По поводу его клинического применения в литературе имеются лишь отдельные указания. По мнению Саро (Sarro), в больших дозах каптодиамин оказывает примерно такое же действие, как мепробаматы, а в малых дозах он способствует уменьшению побочных явлений, вызываемых фенотиазинами, т. е. действует как корректор. Юс обращает внимание на хорошие результаты лечения психотических состояний. Кастнер и Нобл (Castner, Noble) подчеркивают благотворное влияние препарата на депрессивные и ажитированные состояния.

Что касается применения препарата при шизофрении, прямых указаний о его эффективности в литературе нет. По-видимому, действие препарата весьма ограниченное, существенно не отличается от ранее известных препаратов и не имеет видимых преимуществ. Широкого распространения в психиатрии каптодиамин до настоящего времени не получил.

Либриум, хлордиазепоксид, метаминодиазепоксид
RO 5-0690.



либриум

7-хлоро-2-метиламино-5-фенил-3Н-1,4-бензодиазепин-4-оксид гидрохлорид.

Либриум является одним из последних транквилизаторов, применение которого при лечении шизофрении еще находится в состоянии изучения.

Он является первым представителем нового класса соединений, для фармакологических свойств которого

характерно успокаивающее действие на животных и ликвидация тревоги у людей. Первые фармакологические данные свидетельствовали о том, что либриум действует как мышечный релаксант и обладает противострихнинной активностью [Рэндел (Randal) и др.], блокируя также судороги, вызываемые другими веществами, в том числе и электросудорожной терапией, превосходя в этом отношении мепробаматы. Интересным свойством либриума, отличающим его от подавляющего большинства психотропных средств, оказалась его способность стимулировать аппетит как у животных, так и у людей. Другим очень важным отличием либриума от транквилизаторов и фенотиазинов оказался большой диапазон между успокаивающим и токсическим действием; успокаивающая доза либриума во много раз ниже токсичной. По данным Ю. И. Вихляева и Б. И. Любимова, либриум, обладая таким же спектром фармакологической активности, как и мепротан, значительно превышает его по силе действия.

В последнее время опубликовано много работ, посвященных клиническому действию препарата. Описано его положительное влияние на разного рода невротические состояния, в соматической медицине при состояниях тревоги, сопровождающихся неприятными ощущениями со стороны желудочно-кишечного тракта [Браун (Brown)], у больных, перенесших инфаркт, страдающих легочными заболеваниями, гипертонической болезнью, бронхиальной астмой [Фишбейн и Фюрмэн (Fischbein, Furman)], сердечной астмой [Хиршлейфер (Hirshleifer)], нарушениях менструального цикла [Уитлоу (Whitelaw)], алкоголизме [Лоуренс (Lawrence), Муней, Дитман и Кохен (Mooney, Ditman, Cohen)], эпилепсии [Берцел (Bercel), Кохен (Cohen)].

Наряду с этим выяснилось, что препарат широко применяется в психиатрии, преимущественно при психоневрозах у больных с преобладанием в клинической картине тревоги и напряженности. Фогт получил хорошие результаты при лечении больных с хроническими упорными состояниями тревоги разного генеза и большой длительности, ранее безуспешно лечившихся всеми видами активной терапии (в том числе и нейролептическими средствами). По мнению Хеймана (Nauman), главные особенности действия либриума состоят в соче-

тении
ного э
Об
и тре
Richar
преиму
психот
же пи
zer, Ки
Что
шизофр
указани
циркуля
нием
Бамбак
«страда
из 25 б
а у 4 х
кивается
несмотр
фективн
Согл
чение л
вызывае
вается п
при со
тревоги
мощью
тельного
безрезул
бриума
обнаруж
воги (ка
ческой п
хондриче
мо от фо
Таким
важной
больных
в межпр
шении др
Методика
задач. П

тании антидепрессивного, противотревожного и седативного эффекта.

Об успешном лечении больных с состоянием страха и тревоги сообщают Барюк и Ришардо (Baruk, Richardeau), антидепрессивный эффект препарата и его преимущественное влияние на неврогические (а не на психотические) состояния подчеркивает Дарлинг, об этом же пишут Толь (Toll), Уолзер, Курланд и Браун (Walzer, Kurland, Braun).

Что касается применения либриума для лечения шизофрении, то в работах упомянутых авторов имеются указания на хороший эффект при неврозоподобной и циркулярной шизофрении, протекающей с преобладанием депрессивной и ипохондрической симптоматики. Бамбак (Bambace) получил наилучший результат у «страдающих психоневротическим заболеванием». Автор из 25 больных шизофренией у 11 получил «отличный», а у 4 хороший результат. В ряде других работ подчеркивается слабое антипсихотическое действие препарата, несмотря на то что подтверждаются данные о его эффективности при неврозоподобных состояниях.

Согласно нашим наблюдениям, самостоятельное значение либриума для лечения больных шизофренией вызывает большие сомнения. Его действие ограничивается главным образом симптоматическим эффектом при состояниях, характеризующихся преобладанием тревоги и страха. Наши попытки воздействовать с помощью препарата на процесс, даже при условии длительного лечения и применения высоких доз, оказались безрезультатными. В то же время присоединение либриума к нейролептической и инсулиновой терапии обнаруживало отчетливое уменьшение компонентов тревоги (как у больных с острой, так и у больных с хронической шизофренией), входящих в состав бредовых, ипохондрических и неврозоподобных синдромов, независимо от формы заболевания.

Таким образом, есть все основания считать препарат важной составной частью комплексного лечения как больных с психотическими состояниями, так и больных в межприступном периоде, как это имеет место в отношении других препаратов класса транквилизаторов. Методика лечения различна в зависимости от стоящих задач. По мнению Дарлинга, дозы колеблются от 20 до

30 мг в день в зависимости от тяжести состояния, по мнению остальных исследователей, обычные дозы равны 20—10 мг в день внутрь. Целесообразно длительное лечение, в отдельных случаях до 6 месяцев.

Побочные явления незначительны, бывает сухость слизистых оболочек, легкая, атаксия, диспепсические явления, нарушения сна, снижение аппетита; они легко проходят при небольшом снижении доз. Представляют интерес описания передозировки препарата у 2 больных, принявших его с суицидальной целью. В первом случае, описанном Смитом (Smith), больная приняла в течение 20 минут 1150 мг, во втором, согласно наблюдению Кларка, Симпсона и Уайзе (Clarke, Simpson, Wise) — 875 мг препарата. У больных отмечались головокружения, дизартрия, атаксия, которые бесследно исчезли на 2-е сутки после отравления.

ПСИХОАНАЛ

Стимуляторы явля
из рассматриваемых
же как нейролептиче
класс стимуляторов
существует множество
мнениях исследовате

Прежде всего не
название этой больш
Многие авторы до по
называть их антидепр
прежде всего из осно
их свойства уменьша
резский, Делей, Дени
эту группу «психоан
ками», или «эутимич
и Батегай (Kielholz,
«психоактиваторами»
предпочитают назван
Последнее обозначен
обоснованным, так
все объединяемые в
ряду с антидепре
своих, позволяющих
ции, повышении нас
ральной нервной сис
го слова.

Естественно, что
класс препаратов от
своей химической
ским свойствам и кл
кажется целесообраз
ложения остальных
14 № заказа 475

ПСИХОАНАЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

А. СТИМУЛЯТОРЫ

Стимуляторы являются последним, третьим классом из рассматриваемых нами психотропных средств. Так же как нейролептические средства и транквилизаторы, класс стимуляторов весьма неоднороден и поэтому существует множество разногласий и противоречий во мнениях исследователей.

Прежде всего не имеется единого взгляда на само название этой большой группы психотропных средств. Многие авторы до последнего времени предпочитали называть их антидепрессантами, при этом они исходили прежде всего из основного качества этих препаратов — их свойства уменьшать депрессию. Другие (А. В. Снежневский, Делей, Деникер и др.) предлагают называть эту группу «психоаналептиками», третьи — «тимолептиками», или «эутимическими» веществами [Кнелхольц и Батегай (Kielholz, Battegay), Фацио (Fazio)], пятые — «психоактиваторами» (Клайн) и, наконец, четвертые предпочитают название «стимуляторы» (Кэтэл и др.). Последнее обозначение нам кажется практически более обоснованным, так как, судя по клиническим данным, все объединяемые в этот класс средства обладают рядом свойств, позволяющих говорить не только о стимулирующих, но и о стимуляции центральной нервной системы в более широком смысле этого слова.

Естественно, что большинство объединяемых в этот класс препаратов отличается друг от друга как по своей химической структуре, так и по фармакологическим свойствам и клиническому действию. Поэтому нам кажется целесообразным, как это делалось и при изложении остального материала, дифференцировать сти-

муляторы в зависимости от их химических, фармакологических и терапевтических свойств на отдельные подгруппы.

Надо сказать, что по времени синтеза и внедрения в практику стимуляторы стали применяться в психиатрии значительно позже, чем нейролептические средства и транквилизаторы. При этом «большие» стимуляторы, т. е. препараты, употребляющиеся для лечения психотических депрессий, такие, как ипразид, имизин и др., появились позднее, чем «малые стимуляторы», помогающие главным образом при невротических состояниях (амфетамины, риталин, мератран и др.). С другой стороны, применение стимуляторов для лечения больных шизофренией по опыту зарубежных авторов оказалось весьма ограниченным и явно уступило место, например, нейролептическим средствам. Лишь к 1957—1958 гг., когда массовое нейролептическое лечение привело к резкому увеличению числа больных депрессивными состояниями (в том числе и при шизофрении), а мировая статистика констатировала увеличение числа суицидальных попыток душевнобольных, возрос интерес не только к поискам и применению средств для лечения больных в состоянии депрессии вообще, но и к клинике и лечению больных в состоянии депрессии при шизофрении. В связи с этим возникли вопросы не только комбинированной терапии нейролептическими средствами и стимуляторами, но и стремление к созданию препаратов, совмещающих в себе нейролептический и антидепрессивный эффект, что нашло свое выражение в получении такого фенотиазина, как левомепромазин, новых нейролептических средств — тиоксантенов, бутирофенонов и др.

Ознакомление с обширной зарубежной литературой, посвященной этому вопросу, показывает, что в клинической оценке особенностей депрессий при различных заболеваниях, в том числе и при шизофрении, существуют большие разногласия. В описаниях авторами больных, подвергавшихся лечению тем или иным стимулятором, редко удается установить, о каком именно депрессивном состоянии идет речь, чаще всего преобладает оценка депрессии как синдрома без ее нозологической квалификации. Так, например, на специальном конгрессе, посвященном депрессиям, в Монреале (Канада) в

1959 г. Леман, подчеркивая методологическую необходимость единой номенклатуры и классификации депрессий, предложил различать такие виды депрессий, как астенические, апатические, кататонические и дисфорические, что явилось отказом от нозологической оценки различных депрессивных состояний.

Все это крайне затрудняет правильно оценить приводимые авторами данные относительно особенностей действия препаратов. С другой стороны, клинические традиции и опыт отечественной психиатрии требуют, так же как и в отношении других психотропных средств, изучения действия стимуляторов не в статическом, синдромологическом, а в динамическом, клиническом, нозологическом аспекте. На этом основании мы стараемся излагать лечение больных в состоянии депрессии при шизофрении в том же плане, как в других разделах книги, стремясь привести клинические данные из работ зарубежных авторов и обобщить опыт советских авторов и свои исследования.

Прежде чем начать изложение сведений о представителях класса стимуляторов, следует кратко остановиться на общем вопросе методики и доз. В последнее время этот вопрос достаточно широко обсуждается в литературе. По мнению большинства авторов, при лечении депрессий метод начала лечения с более высоких доз оказывается предпочтительным по сравнению с постепенным их наращиванием. Так, обобщая мнение зарубежных авторов, Клайн считает, что применять начальные малые дозы нередко оказывается вреднее, чем вообще не начинать лечение, и рекомендует следующий перечень инициальных доз при лечении стимуляторами:

ипразид	— 50 мг 3 раза в день,
фелазин	— 30 мг 3 раза в день,
ниамид	— 100 мг 3 раза в день,
беназид	— 20 мг 3 раза в день,
трансамин	— 20 мг 3 раза в день,
этриптамин	— 15—30 мг 3 раза в день,
имизин	— 25—50 мг 3 раза в день,
деанол	— 20 мг 3 раза в день.

Другой известный исследователь Эйд применял следующие инициальные дневные дозы антидепрессивных веществ:

имизин	— 100—150 мг,
беназид	— 30—60 мг,
фенизин	— 45—60 мг,
ниамид	— 100—150 мг,
амитриптилин	— 100—150 мг.

О целесообразности применения метода «ударных доз» при лечении стимуляторами говорят Гросс (Gross), Велкел (Voelkel) и др. Опыт применения ряда стимуляторов в СССР и наши собственные наблюдения подтверждают эту точку зрения. Начало лечения со сравнительно больших доз, быстрое увеличение доз до появления видимого антидепрессивного эффекта и затем поддержание оптимального уровня доз с переходом к поддерживающему лечению, как правило, способствовали значительно большему числу улучшений. Как и при лечении нейролептическими средствами, при проведении терапии стимуляторами нередко удавалось наблюдать своеобразный феномен адаптации к препарату, что особенно часто имело место при постепенном увеличении доз в начале терапии. Депрессия как бы застревала «на полпути», т. е., уменьшившись в своей интенсивности, она полностью не подвергалась обратному развитию и не усиливалась.

Правда, такие явления имели место, хотя и реже, и при методе ударных доз, особенно у больных с хроническим течением процесса. С другой стороны, явления адаптации к тому или иному антидепрессанту обнаруживались у больных с повторными приступами, которые прежде успешно лечились этим же препаратом.

Целям предупреждения «адаптации» служит метод «ударных доз»; для ликвидации уже возникшей резистентности мы успешно пользовались двумя методическими приемами. Во-первых, в ряде случаев целесообразно было повышать дозы или прибегать к «зигзагу», т. е. резкому снижению (примерно в 2—3 раза), а затем повышению доз в течение 1—2 дней (при отсутствии соматических противопоказаний). Во-вторых, весьма успешной оказывалась замена одного стимулятора другим, причем лучший эффект достигался применением препарата иной химико-фармакологической структуры, чем предыдущий. Так, например, при безуспешном лечении представителем группы гидразинов-ингибиторов моноаминооксидазы (ипразид, ниамид) было целесо-

образнее чередовать их с имизинном — производным иминобензила, не обладающим свойством угнетать моноаминооксидазу. О возможности такого рода комбинаций в последнее время указывает Клайн, хотя и призывает при этом к осторожности ввиду опасности возникновения токсических психозов при применении высоких доз. Аналогичные наблюдения приводит Эйд, подчеркивая противопоказанность барбитуратов при лечении такого рода токсических реакций.

И наконец, третьим, крайним методом лечения рефрактерных депрессий являлась комбинация антидепрессивных средств с электросудорожной терапией.

Общее значение для всех стимулирующих средств, особенно применительно к лечению шизофрении, является их свойство вызывать, кроме антидепрессивного, еще и стимулирующий эффект. В связи с этим возникает опасность передозировки препарата или получения нежелательного стимулирующего, возбуждающего эффекта. Если речь идет о лечении циркулярной депрессии, то при передозировке препарата, независимо от того, является ли он производным гидразина или тофранилом, нередко возникают гипоманиакальные и маниакальные состояния, а иногда состояния спутанности. В отдельных случаях для ликвидации этих явлений оказывается недостаточным снижение доз или отмена препарата, а требуется иногда длительная терапия нейролептическими средствами. Поэтому, начиная со сравнительно больших доз, систематически наращивая дозы, надо в то же время тщательно следить за состоянием больных. Особенность большинства стимулирующих средств состоит в том, что обычно (хотя и не всегда) их антидепрессивный эффект выявляется довольно отчетливо непосредственно в процессе лечения, как правило, на протяжении 2—3 недель после достижения терапевтического уровня, а иногда и в процессе повышения доз.

В своей последней работе по этому поводу Эйд приводит следующие сроки наступления терапевтического эффекта:

имизин	— 4—10 дней,
беназид и	
фенизин	— 10—20 дней,
ниамид	— 12—21 день.

В этом, кстати, проявляется одно из отличий стимулирующих средств от нейролептических, которым более свойствен отставленный эффект, возникающий после длительной терапии.

Согласно нашему опыту, в большинстве случаев при лечении депрессий нет необходимости стремиться к обязательному достижению максимального уровня доз. Быстро повышая дозы, легко перейти оптимальную, индивидуальную для каждого больного (нередко довольно низкую) дозу, что приводит к развитию описанных нежелательных последствий. Поэтому при достижении антидепрессивного эффекта темп наращивания доз следует уменьшить, а затем и вообще приостановить, продолжая дальнейшую терапию на достигнутом уровне.

При этом, конечно, необходим тщательный клинический контроль за состоянием больных, так как нередко установленная доза не в состоянии долго «сдерживать» депрессию и через некоторое время может оказаться недостаточной, что требует некоторого повышения дозы.

Гораздо серьезнее обстоит дело при применении стимулирующих средств при лечении шизофрении. В зарубежной литературе этому вопросу уделяется сравнительно мало внимания. Между тем выработка обоснованных клинических показаний для такой терапии имеет большое практическое значение. Как и при применении нейролептических средств, это требует прежде всего тщательного клинического изучения больных, правильной оценки как структуры состояния с учетом, например, роли и места депрессивных расстройств и их соотношения с другой продуктивной симптоматикой, так и закономерностей течения процесса.

Нам представляется преувеличенной опасность назначения стимуляторов при шизофрении. У многих больных с преобладанием в клинической картине вялости, заторможенности, ступорозных явлений, особенно сочетающихся с депрессией, а также при наличии вялого, однообразного течения заболевания (включая описанные выше случаи затяжного течения под влиянием аминазина), проведенная терапия стимуляторами оказывается весьма эффективной, о чем будет подробнее сказано ниже. Кроме того, вызывая обострение состояния, такая терапия как бы сдвигает процесс с «мертвой

В
стиму
мину
ской
диагно
ническ
наприм
ного бо
прессив
У отде
моженн
маскиру
В эт
оправда
ностью
шизофр
автомат
блюден
больных
чение на
ции со
ным.

Имиз
G-22355

5-(3-д

По св
муле ам

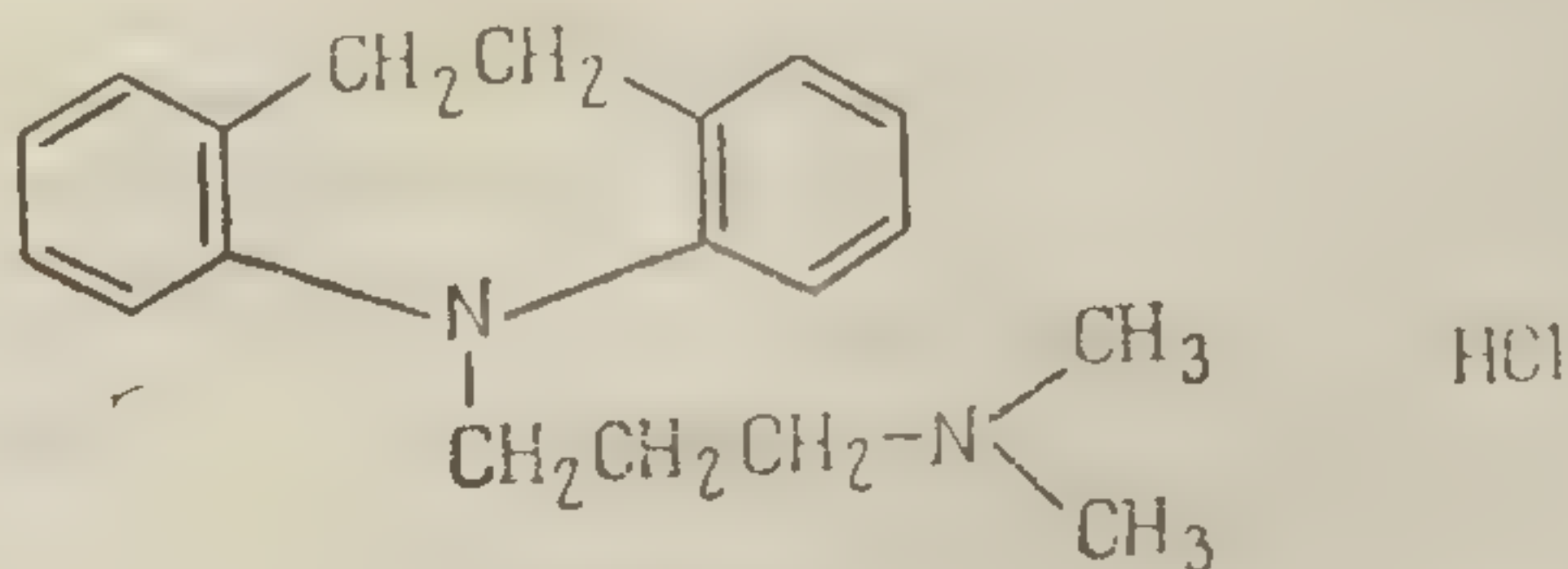
точки», значительно повышая эффективность последующего лечения нейролептическими средствами.

В числе общих вопросов, связанных с применением стимулирующих средств при шизофрении, следует упомянуть об использовании стимуляторов с диагностической целью. Во многих случаях дифференциальная диагностика колеблется между циркулярной и шизофренической депрессией, когда бывает трудно отграничить, например, замкнутость и немногословность депрессивного больного от шизофренической недоступности, депрессивную заторможенность от кататонической и т. д. У отдельных больных шизофренией депрессия и заторможенность бывают настолько резко выражены, что они маскируют галлюцинаторно-бредовые расстройства.

В этих случаях назначение терапии стимуляторами, оправданное само по себе в связи с резкой выраженностью депрессии, способствуя усилению и выявлению шизофренической симптоматики (бред, галлюцинации, автоматизм), помогает и диагностике. Как показали наблюдения, такое искусственное обострение состояния больных не приносит особого вреда, а последующее лечение нейролептическими средствами (часто в комбинации со стимуляторами) оказывается более эффективным.

1. Производные иминобензила

Имизин, тофранил, имипрамин, мелипрамин, G-22355.



5-(3-диметиламинопропил)-10, 11-дигидро-5H-дибенз
(vf)-азепин гидрохлорид.

По своему химическому строению он близок к формуле аминазина. В Советском Союзе препарат был по-

лучен под названием «имизин» В. Г. Яшунским (ВНИХФИ). Его фармакологические свойства были изучены М. М. Машковским и А. И. Полежаевой.

Имизин выпускается в таблетках по 25 мг и в ампулах, содержащих по 2 мл 1,25% раствора (25 мг).

В отличие от других антидепрессантов (ипразид, фенизин, фелазин) имизин не является ингибитором аминоксидазы, хотя имеются указания о снижении уровня серотонина в мозгу при его применении [Цетлер (Zetler)].

По имеющимся в литературе данным, имизин обладает слабым атропиноподобным, папавериноподобным и сильным противогистаминным действием. Исследования, проведенные на животных М. Д. Машковским и А. И. Полежаевой, показали, что имизин в отличие от аминазина не обладает потенцирующим действием в комбинации с барбитуратами, бромидами и анестезирующими веществами. Не было также обнаружено существенного влияния на продолжительность судорог и гиперкинезов, вызванных введением стрихнина, коразола, никотина и др. Препарат не изменял судорожного и галлюцинаторного эффекта морфина. Было установлено явное седативное и расслабляющее действие, гипотермический эффект.

Для фармакологических свойств тофранила характерно блокирующее влияние на периферические холинореактивные системы с небольшим адренолитическим действием.

Последние психофармакологические исследования имизина указывают, что препарат тормозит передачу возбуждения внутри синапсов, преимущественно воздействуя на синапсы с парасимпатической активностью. Благодаря этому выявляется его атропиноподобный эффект с центральным холинолитическим действием. Установлено также его антианафилактическое действие [Сельбах (Selbach)]. Ряд авторов считает, что точкой приложения действия имизина является сенсibilизация адренергических синапсов ретикулярной формации. Центральное адреносенсibilизирующее действие препарата показано Сиггом (Sigg), влияние имизина на центральные и периферические процессы медиации подробно изучено И. П. Лапиным, Р. А. Хауниной и Е. Л. Щелкуновым.

Установив наличие центрального холинолитического имизина, М. Я. Михельсон и Е. Л. Щелкунов считают, что оно наряду с адренопозитивным действием имеет определенное значение в механизме антидепрессивного эффекта, сдвигая равновесие в сторону преобладания адренергических структур. Согласно экспериментальным данным В. В. Квирикадзе, имизин, как и аминазин, обладает выраженными антибактериальными свойствами в отношении грамположительных и грамотрицательных видов микроорганизмов. Кроме того, В. В. Квирикадзе и Р. Д. Коган было установлено, что имизин, так же как и аминазин, подавляет некоторые аллергические реакции.

Так же как и аминазин, сам по себе имизин не является аллергеном и не вызывает аллергических реакций, но при соединении с белками тканей образуется сложный комплекс, который обуславливает возникновение побочных аллергических реакций. Кроме того, имизин, как и аминазин, но менее выражено подавляет воспалительные явления.

Экспериментальные исследования на собаках, проведенные методом условных рефлексов В. И. Савчук, показали, что имизин способствует некоторому усилению раздражительного процесса в коре и ведет к ослаблению всех видов внутреннего торможения. Наиболее типичным для имизина является изменение уравниваемости основных нервных процессов в сторону усиления возбуждения. Аналогичное стимулирующее действие на раздражительные процессы имизин оказывает на некоторые подкорковые образования, что проявляется в усилении пищевой реакции, половом возбуждении, тахикардии и др. Как известно, аминазин в отношении всех этих показателей обладает противоположным действием.

Н. Б. Полякова на основании своего экспериментального материала считает возможным провести известную параллель между аминазином, стеллазином и имизином, который, по данным работ И. П. Лапина и Е. Л. Щелкунова, в соответствующих больших дозах также обладает седативным и адренолитическим эффектом, а в меньших, напротив, стимулирует центральные адренергические синапсы, потенцируя центральное возбуждающее действие фенамина.

В силе активирующего влияния их на центральную нервную систему эти вещества располагаются в следующем порядке по степени его возрастания:

аминазин < стелазин < имизин.

При введении имизина в организм быстро создается необходимая концентрация препарата независимо от способа введения. Также быстро (24 часа) происходит выделение препарата (Поллак).

Уже в первых работах Куна (Kuhn), Кисельхольца и Батегай, Ленера (Lehner), Фацио, Джиберти и Лоеб (Giberti, Loeb) отмечено мощное антидепрессивное действие имизина, по своей эффективности в значительной мере превосходящее ранее применявшиеся антидепрессивные средства. При этом отмечалась его относительно малая токсичность и незначительность осложнений, что выгодно отличало имизин от ранее применявшегося ипразида (марсилида, ипропиазид). Дальнейшие исследования многочисленных авторов на протяжении 1959—1960 гг. подтвердили эти первоначальные данные, и до настоящего времени имизин остается одним из наиболее распространенных и безопасных средств лечения депрессивных состояний, что дало основание Лабукарье и Барэ (Labucarie, Barres) называть имизин «первой безопасной и настоящей химиотерапией депрессий». Другие антидепрессивные вещества, вошедшие в практику после имизина, лишь дополняют некоторые стороны его клинического действия (инамид) или значительно ему уступают по эффективности (фенизин, фелазин, беназид).

Особенно важно отметить, что, по данным подавляющего большинства авторов, имизин оказывается гораздо более эффективным средством, чем электрошоковая терапия. Так, Стрэкер (Straker) указывает, что имизин оказывался эффективным у тех больных, у которых ранее проводившаяся электросудорожная терапия была безуспешной. Он же отмечает, что по сравнению с электросудорожной терапией при лечении имизином обратное развитие депрессивной симптоматики происходит более естественно и неуклонно, «медленно, но верно», отсутствуют неизбежные при электросудорожной терапии осложнения, в частности амнестические расстройства,

В статье Уортиса, обобщившего 29 работ 1958—1959 гг., посвященных имизину, также указывается, что в большинстве случаев 1—2-недельное применение позволяет избежать электросудорожной терапии. На это же указывают Брук, Крон и соавторы (Bruce, Crone), Рускин, Голднер (Ruskin, Goldner), Мак Леан, Ноак и Кристье (Mac Lean, Noack, Christie).

В многочисленной литературе, посвященной лечению имизином, единого мнения о методике лечения до настоящего времени нет, и поскольку имизин получил широкое распространение в нашей стране, остановимся на этом вопросе подробнее.

Большинство авторов придерживается взгляда, что лечение целесообразнее начинать с высоких доз. Так, Ленер предлагает начинать терапию с внутримышечного введения препарата по 75—150 мг в день, а с 10-го дня лечения переходить к приему имизина внутрь в удвоенной дозе. В тех случаях, когда терапия началась с парентерального введения, начальная доза составляла 200—250 мг в день, затем по мере нарастания эффекта дозы снижались. Клайн, Шмитт (Schmitt) начинали лечение с внутримышечного введения 100—200 мг в день на протяжении 8—10 дней, затем переходили к пероральному введению по 200—400 мг в день. Слоан (Sloan) и соавторы применяли дозы до 600 мг в день.

В противоположность этому ряд авторов предпочитает метод более низких доз. Так, Рускин и Голднер предлагают начинать лечение с 25—100 мг в день, постепенно увеличивая дозы в зависимости от состояния больных до 200 мг. Средней дозой они считают 100 мг в день. Катериник (Katerynik) рекомендует всего 50—75 мг тофранила в день, Делей с сотрудниками, Уортис говорят, что средние дозы тофранила должны составлять 100—200 мг в день. Киельхольц и Батегай начинали терапию с 75—100 мг тофранила в день и увеличивали инъекции на 50 мг и после 5—10 дней переходили к лечению таблетками в удвоенной дозе (300 мг в день).

Кун рекомендует начинать лечение с 75 мг в день, постепенно повышая дозу до 250 мг. Отдельные авторы указывают на возможность применения тофранила для внутривенных введений, однако, по мнению Рускина, Голднера и др., существенных преимуществ этот метод

не имеет. Советские авторы (Г. Н. Морозова, В. Е. Галенко и Р. А. Наджаров, В. Л. Ефименко, А. К. Добжанская и М. Л. Смирнова и др.) рекомендуют начальную дозу в 75 мг, максимальную — до 250—300 мг в день.

Как показывает наш опыт лечения имизинном, наиболее целесообразной является следующая методика.

Лечение начинается с 25 мг 3 раза в день в таблетках, затем ежедневно дозы повышаются по 25 мг. Максимальная доза 225—250 мг в день, в отдельных, резистентных к терапии случаях при отсутствии выраженных побочных явлений — до 300 мг в день. Внутримышечное введение препарата имеет ряд преимуществ (быстрая концентрация тофранила в крови, случаи тяжелой депрессии с отказом от приема лекарства) в первые дни лечения. При этом целесообразнее сохранять те же пропорции увеличения доз, причем следует учитывать, что та же доза имизина, введенная внутримышечно, равна удвоенной дозе при приеме в таблетках.

Вопрос об оптимальной дозе имизина должен решаться в каждом случае индивидуально в зависимости от состояния больного и клинических особенностей депрессий. Стремление к шаблонному установлению максимальной дозы (200—250—300 мг) часто приводит к передозировке и возникновению таких нежелательных последствий, как гипоманиакальные состояния.

Как уже указывалось, имизин обладает свойством (в отличие от аминазина) в короткий промежуток времени создавать необходимую концентрацию в крови и тканях, что находит свое выражение в быстром выявлении терапевтического эффекта. Поэтому очень часто, особенно в случаях, благоприятных для лечения, антидепрессивный эффект обнаруживается в первые дни (реже недели) в дозах 75—150 мг в день. Тогда нет необходимости добиваться повышения доз и терапию целесообразно вести в той дозе, которая вызывала антидепрессивный эффект. При этом, конечно, необходим тщательный клинический контроль за состоянием больного, так как нередко установленная доза не в состоянии долго «сдерживать» депрессию и через некоторое время может оказаться недостаточной. Тогда дозу следует несколько увеличить. В случаях тяжелых депрессий антидепрессивный эффект имизина возникает

при более высоких дозах (200—250 мг) и иногда приходится прибегать и к максимальным дозам — 300 мг. При распределении дозы в течение дня следует давать больным большие дозы и в часы наибольшей интенсивности депрессии. Если больные страдают бессонницей, то последняя доза должна быть уменьшена.

Продолжительность лечения зависит от характера и тяжести депрессии. Чем тяжелее депрессия, тем большие дозы и большая продолжительность лечения требуются для достижения терапевтического эффекта.

Вопрос о продолжительности лечения до настоящего времени остается неразрешенным. Причина разноречивости во взглядах авторов состоит, по-видимому, в недостаточной клинической дифференциации типов депрессий. По мнению одних авторов, в случаях эффективности имизина терапевтический эффект должен появиться в первые дни, реже недели лечения. Полак, Шмит, Хансон считают, что если в течение первых 3 недель улучшения не наступает, дальнейшее продолжение терапии является бессмысленным. Противоположную точку зрения высказывает Азима, который утверждает, что терапевтический эффект может отставать на месяц от начала лечения. Он указывает, что лечение должно длиться около 3 месяцев после появления заметного улучшения или 2 месяца после выздоровления. Кило (Kiloh) пишет, что при эндогенных депрессиях улучшение начинается после 5—6 недель лечения, при реактивных депрессиях — после 1—6 недель, но в некоторых случаях, при которых не наблюдалось улучшения на протяжении первых 4 недель, положительный эффект выявился после 6 недель лечения. Э. Я. Штернберг указывает на необходимость длительного лечения депрессий, особенно развивающихся в позднем возрасте.

Как показывает опыт, длительность терапии является индивидуальной, зависит от характера и тяжести депрессии и в среднем составляет 4—6 недель, после чего целесообразны попытка снижения доз и переход к поддерживающей терапии. По предварительным наблюдениям, требующим дальнейшей проверки, создается впечатление, что в ряде случаев циркулярной депрессии имизин не ведет к прекращению приступа, а лишь ослабляет его. Вследствие этого все попытки снижения доз, пока не истек срок длительности фазы, вновь при-

водят к проявлениям заболевания, в то время как прекращение лечения после окончания фазы оказывается удачным. Поэтому при установлении срока длительности терапии известную помощь могут оказать данные о длительности предыдущих депрессивных фаз у данного больного.

Практически все же следует учитывать, что в случаях, когда при дозировках имизина не менее 200—225 мг не наступало видимого антидепрессивного эффекта в течение месяца, дальнейшее лечение одним только имизином вызывало сомнения в его целесообразности и ставило вопрос о переходе к иным видам терапии (ингибиторы моноаминооксидазы, электросудорожная терапия), или комбинированному лечению имизином и электросудорожной терапией.

Делей и Лемперьер считают, что комбинация электросудорожной терапии и имизина является самым эффективным методом лечения всех видов депрессий, в том числе хронических и не поддающихся терапии другими методами.

По нашим данным и по мнению большинства авторов, преждевременное снижение доз имизина или его отмена приводит к возобновлению депрессии, иногда в более тяжелой форме, чем это имело место до начала лечения. Это обстоятельство имеет чрезвычайно важное практическое значение, так как, учитывая склонность депрессивных больных к диссимуляции, может приводить к тяжелым суицидальным попыткам в случаях преждевременной выписки из больницы и при амбулаторном лечении.

Все это требует большой осторожности при снижении доз. Лучше всего снижение проводить постепенно (по 25 мг через 2—3 дня) при тщательном контроле за динамикой состояния больных. В случае появления малейших признаков депрессии дозу следует повысить до терапевтической и, добившись ликвидации депрессивной симптоматики, продолжать лечение в течение 1—2 недель, затем вновь пытаться медленно снижать дозы.

Опыт показывает, что эффективность имизина неизменно оказывается более высокой в тех случаях, когда психотерапия постоянно сопутствует лечению. По образному высказыванию зарубежных авторов, имизин «открывает ворота для психотерапии депрессий». По-

этому лечение имизинном должно систематически подкрепляться рациональными психотерапевтическими воздействиями на больного.

Поддерживающее, купирующее и амбулаторное лечение проводится по тем же принципам, по каким и аминазинотерапия. Дозы устанавливаются индивидуально, в среднем 25—50 мг в день. Как при проведении основного курса лечения, в распределении доз в течение дня важно учитывать суточные колебания депрессии. Отмена поддерживающего лечения должна проводиться очень осторожно, при условии тщательного наблюдения за больным. Желательно, чтобы первые 3—4 дня после прекращения лечения у врача диспансера была возможность ежедневно видеть больного, чтобы в случае возобновления депрессии немедленно вновь начать лечение.

Незначительное число осложнений, небольшой побочный эффект, простота применения имизина открывают большие перспективы его применения в амбулаторной практике в условиях психоневрологического диспансера. Это прежде всего относится к возможности амбулаторного лечения депрессивных состояний в пределах циклотимии, нетяжелой реактивной депрессии, невротической депрессии, а также купирования рецидивов циркулярной депрессии.

Установленным считается факт, что чем раньше начато лечение депрессий имизинном, тем более высоким оказывается результат терапии. В значительном числе случаев своевременно начатое лечение позволяет ликвидировать депрессивный приступ «в зародыше», независимо от того, идет ли речь о первом приступе или о рецидиве.

На основании имеющегося опыта, накопленного в клиниках и психоневрологических диспансерах Москвы, в амбулаторных условиях наиболее целесообразным является начало терапии с трех таблеток по 25 мг в первый день с постепенным повышением доз по 25 мг в последующие дни. Дальнейшее лечение существенно не отличается от описанной выше методики лечения в стационаре. Внутримышечное введение препарата оказывается эффективным. Важно только учитывать то обстоятельство, что амбулаторное лечение депрессий требует от врача большого внимания, гораздо большей

осторожности и тщательности в организации надзора за больным с целью полного предупреждения возможностей суицидальных попыток. Вне этого неременного условия амбулаторное лечение депрессий (как, впрочем, и других психических расстройств) связано с большой опасностью.

Как показали наши наблюдения над большим числом лечившихся имизином больных, при повторных курсах лечения обнаружились те же закономерности, что и при лечении аминазином. Речь идет о снижении эффективности повторных курсов даже при применении значительно более высоких доз, что свидетельствует о своеобразном привыкании к препарату и нередко требует смены антидепрессанта или, в особо упорных случаях, назначения электросудорожной терапии. С другой стороны, создается впечатление о затягивании имизина в ряде случаев депрессивных приступов или об учащении приступов у длительно лечившихся больных, что отмечает и С. Г. Жислин.

Как уже говорилось, имизин по сравнению с другими нейротропными препаратами является сравнительно безопасным средством. Наиболее частыми побочными признаками являются сухость в полости рта, расстройства аккомодации, головные боли, головокружения, тремор, запоры, жажда, бессонница, зуд, парестезии, глоссит, дизартрия (Уортис).

В отношении частоты и характера наблюдающихся при лечении имизином осложнений в литературе имеются расхождения. Рускин и Голднер отмечают, что из 305 лечившихся больных серьезных осложнений выявлено не было. У 23,7% отмечалась сухость в полости рта, у 17,4% — повышенная потливость, у 8,2% имелись запоры, у 5,9% — снижение полового влечения, у 2% — эритемы. У одного больного имело место расстройство желудочно-кишечного тракта, чувство онемения конечностей, никтурия. У 2 больных возникла спутанность сознания.

Т. Н. Морозова говорит о частых головокружениях, общей слабости, тахикардии, тошноте и рвоте, задержке мочеиспускания и олигурии, треморе рук, В. Е. Галенко и Р. А. Наджаров указывают на случаи коллаптоидных состояний, связанных с приступами мышечной слабости. Относительно влияния имизина на величину артериаль-

ного давления мнения авторов разноречивы. Одни говорят о тенденции к повышению давления (Рускин и др.), большинство же указывает на гипотензивное действие имизина. Т. Н. Морозова говорит о случаях повышения артериального давления у 3 больных, страдавших гипертонической болезнью. Уортис, Ленц (Lenz) обращают внимание на возможность возникновения эпилептических припадков в процессе лечения имизином, в то же время Рускин отметил, что при лечении больных эпилепсией припадки не возникали.

Наряду с этим при лечении имизином чаще при больших дозах могут возникать и психотические расстройства: делириозные явления, состояния спутанности, возбуждения, гипоманиакальные и маниакальные состояния. Кин, Азима и Виспо (Vispo), Уортис, Андерсен и Кристиансен (Andersen, Kristiansen), Косса, Даркорт и Паоли (Cossa, Darcourt, Paolie) описали 4 случая тяжелых токсических психозов с онейроидной спутанностью, которые возникли при лечении высокими дозами тофрадила. Т. Н. Морозова описывает клинические особенности своеобразных маниакальных состояний и 2 случая острых психотических расстройств с нарушениями сознания. М. А. Гольденберг, наблюдавший развитие маниакального синдрома у $\frac{1}{3}$ лечившихся имизином больных, связывает возникновение этого осложнения с экзогенным, токсическим действием.

Важно отметить, что сопутствующие лечению имизином симптомы обычно расцениваются авторами не как осложнения, а как побочный эффект, поскольку все они носят преходящий характер и бесследно исчезают спонтанно или после снижения доз, и как правило, не повторяются при дальнейшем лечении. Такой, наиболее часто встречающийся симптом, как бессонница, довольно легко устраняется путем уменьшения вечерней дозы имизина или приема снотворных. При возникновении психотического состояния со спутанностью, возбуждением, тревогой лечение имизином следует прекратить и назначить больному вливания физиологического раствора, глюкозы с витаминами, седативные средства. Хорошие результаты в таких случаях дает также применение аминазина (внутримышечно 50—100 мг в день).

Практическое значение имеет то обстоятельство, что большинство побочных явлений обнаруживается в на-

начальной стадии лечения, когда повышаются дозы и происходит адаптация организма к препарату. В последующем число побочных симптомов, как правило, уменьшается.

Противопоказаниями следует считать наличие сердечно-сосудистой декомпенсации, выраженные признаки атеросклероза, активный туберкулез легких, инфекционные заболевания, болезни печени, почек, глаукому, расстройство мозгового кровообращения, текущие органические заболевания центральной нервной системы. Все больные, которых направляют на лечение, должны проходить тщательное соматическое и неврологическое обследование. Перед началом лечения должны быть проведены консультации терапевта и невропатолога, сделаны рентгеноскопия грудной клетки, клинические анализы мочи и крови, исследован билирубин крови и протромбиновый коэффициент. Эти же исследования должны периодически проводиться в процессе терапии, особенно если она длительна и ведется высокими дозами, у больных с соматическими заболеваниями, у пожилых людей. Необходим контроль за уровнем артериального давления.

Основным клиническим показанием к назначению имизина является наличие депрессии. Считается установленным, что имизин наиболее эффективен при эндогенных депрессиях. Все без исключения авторы отмечают, что чем «чище» депрессия, чем ближе она по своим проявлениям к типичной циркулярной депрессии, тем более терапевтически эффективен имизин-тофранил. И, наоборот, результаты лечения хуже при депрессиях, в клинической картине которых имеется иная симптоматика, непосредственно не связанная с аффективными нарушениями. Эти данные соответствуют и нашему опыту лечения имизином, согласно которому основным показанием к лечению имизином является наличие циркулярной «эндогенной» депрессии в пределах маниакально-депрессивного психоза или циклотимии.

По литературным данным, применение имизина, как и других стимуляторов при шизофрении, считается ограниченным.

Ряд авторов (Полак и др.) указывает, что назначение имизина больным, у которых наряду с депрессией имеются бред и галлюцинации, как правило, приводит

к
об
це
м
ма
де
но
ид
др
аф

об
бы
ях
об
до
и т
но
ни
пр
тив
дел
ле
дро

ког
кли

сив
ние
про
ско
нист
щег
устр
ных
тогд
тера
усил
обы
ный
галл
депр
15*

к ухудшению состояния. Поэтому в каждом случае необходима тщательная клиническая оценка состояния с целью установления ведущего, определяющего синдрома, обуславливающего характер всей остальной симптоматики. Если состояние определяется прежде всего депрессией, как это имеет место в пределах маниакально-депрессивного психоза и циклотимии, и бредовые идеи виновности, самообвинения, отношения, ипохондрические идеи непосредственно связаны с нарушениями аффективности, имизин безусловно показан.

В противоположность этому при шизофрении мы обычно встречаем иные соотношения. Депрессия может быть отчетливо выражена, особенно в острых состояниях, но обычно она является лишь фасадом, скрывающим обильные галлюцинаторно-параноидные явления с бредовыми идеями преследования, отравления, воздействия и т. п. Применение имизина у этих больных неизбежно приводит наряду с уменьшением депрессии к усилению бреда и галлюцинаций, нарастанию возбуждения и прогрессированию заболевания. Следовательно, в противоположность мнению зарубежных авторов при определении показаний ко всякому виду терапии, в том числе к лечению имизином, имеет значение не только синдромологическая, но и нозологическая оценка состояния.

Вместе с тем при некоторых формах шизофрении, когда депрессивный синдром занимает иное положение в клинической картине, такое лечение возможно.

Обычно это имеет место при циркулярной и депрессивно-параноидной шизофрении. У этих больных лечение имизином может стать важной составной частью проводящегося лечения. Несмотря на сходство химической структуры, аминазин и имизин являются антагонистами. Как известно, действие аминазина, обладающего нейролептическими свойствами, направлено на устранение психомоторного возбуждения, маниакальных состояний, галлюцинаторно-бредовых расстройств, тогда как депрессивные состояния поддаются аминазинотерапии с трудом и, напротив, часто наблюдаются даже усиления депрессии. Имизин, являясь стимулятором, обычно оказывает на эти же состояния противоположный эффект, усиливая возбуждение, маниакальные и галлюцинаторно-параноидные состояния, но уменьшая депрессию.

На основании этих особенностей препарата, начиная с 1960 г. мы начали применять комбинированное лечение имизином и аминазином при циркулярной и депрессивно-параноидной шизофрении. При этих формах шизофрении длительной аминазинотерапией, как уже указывалось, достигался лишь частичный эффект: наряду с уменьшением галлюцинаторно-бредовых явлений депрессия в ряде случаев не уменьшалась, а иногда усиливалась. Именно в этих состояниях депрессивно-параноидной шизофрении наиболее успешным оказывалось комбинированное лечение аминазином и имизином. При этом необходимо быть уверенным, что бредовая симптоматика в достаточной мере подвергалась обратному развитию, так как в противном случае имизин одновременно с уменьшением депрессий способствовал усилению бреда, нарастанию возбуждения и др. Целесообразнее было, снизив дозы аминазина до 100 мг, добавлять имизин, начиная с 25 мг в день, постепенно увеличивая дневную дозу по 25 мг вплоть до получения антидепрессивного эффекта.

Важно подчеркнуть необходимость сугубо индивидуального подхода при этом лечении, требующего тщательного наблюдения за изменениями состояния больных с целью установления оптимальных доз имизина и аминазина.

В тех случаях, когда дозы у обоих препаратов казались уже подобранными и состояние больных, как будто оставалось хорошим, необходимость тщательного наблюдения за больным оставалась, так как эти дозы в последующем могли оказаться недостаточными или слишком высокими, что требовало нового изменения доз.

При последующем диспансерном наблюдении таких больных необходимо также соблюдать этот «динамический» принцип изменения доз в зависимости от колебаний состояния больных: при появлении параноидных явлений следует увеличивать дозы аминазина, при усилении депрессии — дозы имизина.

Средние дозы поддерживающей терапии (приблизительно 50—75 мг имизина, 50—150 мг аминазина) могут колебаться в весьма широком диапазоне: от 25 мг каждого из препаратов до 200 мг имизина и 300—400 мг аминазина.

Методика лечения имизином депрессивных состояний в рамках циркулярной шизофрении существенно не отличается от лечения депрессивно-параноидной шизофрении.

Методика лечения имизином депрессивной фазы циркулярной шизофрении существенно не отличается от терапии депрессивно-параноидных приступов, если наряду с депрессией имеются галлюцинаторно-бредовые расстройства. В этих случаях показана комбинированная терапия имизином и аминазином. После достигнутого улучшения состояния дозу обоих препаратов следует снижать пропорционально. Снижение лучше всего производить по 25 мг через 2—3 дня, тщательно наблюдая за состоянием больных. Если при полной отмене лечения не выявляется депрессивной симптоматики, то выписывать больного из стационара следует не раньше чем через 5—7 дней, чтобы быть уверенным в отсутствии депрессивных явлений или, что иногда бывает, диссимуляции.

В случаях с большой давностью заболевания или глубокими, трудно поддающимися лечению депрессиями часто не удается добиться полной отмены препаратов. Именно таким больным показано назначение имизина (или имизин-аминазина) для поддерживающей терапии с последующей выпиской и переводом больных под наблюдение диспансера. Дозы поддерживающей терапии устанавливаются индивидуально и обычно равны 50—75 мг в день. Отмена поддерживающего лечения должна производиться с учетом приведенных выше данных.

Имизин может быть успешно применен и для борьбы с описанными ранее затяжными состояниями неполного выхода из психоза с однообразием и монотонностью клинической картины, часто возникающей в процессе длительной аминазинотерапии. Применение даже небольших доз имизина (50—75 мг в день) способствует уменьшению или исчезновению депрессий и двигательных нарушений.

Такое лечение следует проводить с осторожностью, учитывать возможность усиления имизином оставшихся «подавленных» аминазином галлюцинаторно-бредовых явлений. Поэтому в этих случаях целесообразно изменять обычную методику лечения и начинать терапию не

с 75 мг в день, а с 25 мг, повышая дозу ежедневно на 25 мг. При достижении терапевтического результата лечение имизином продолжается на достигнутом уровне в течение 1—2 недель, затем, снижая дозы на протяжении нескольких недель, лечение прекращают.

Свойство имизина уменьшать нежелательный побочный эффект аминазина может быть также использовано в диспансерной практике при проведении поддерживающей терапии, когда по каким-либо соображениям снизить уровень аминазина не представляется возможным. Добавление 25—50 мг имизина в день ведет к уменьшению двигательной заторможенности, депрессии, сонливости.

Стимулирующий эффект имизина удалось использовать для уменьшения тормозящего влияния аминазина там, где он оказывается нежелательным. Это относится главным образом к острым состояниям типа онейроидных, в клинической картине которых при всем разнообразии симптоматики отчетливо выявляется преобладание заторможенности в виде субступорозных явлений и депрессивных компонентов. У многих таких больных, как уже указывалось, нарастает заторможенность, что нередко приводит к развитию ступора с мутизмом, негативизмом, отказом от пищи. Такое видоизменение структуры клинической картины, в частности онейроидных состояний, расценивается как неблагоприятный прогностический признак. Добавление индивидуально подобранных небольших доз имизина устраняет или значительно уменьшает эти явления. В отдельных случаях, когда отмена имизина вновь приводит к нарастанию ступора, возникает необходимость более длительной терапии имизином и аминазином. Важно подчеркнуть, что назначение имизина в этих состояниях требует особенно тщательной квалифицированной клинической оценки состояния и осторожности в повышении доз, поскольку имеется опасность ухудшения состояния за счет нарастания возбуждения, усиления галлюцинаторно-бредовых явлений.

Стимулирующее действие имизина может быть использовано и для лечения таких больных шизофренией, у которых в клинической картине преобладает вялость, бездеятельность, эмоциональное снижение, т. е. у больных с апатико-абулическими состояниями простой ши-

зофрении с выраженным шизофреническим дефектом. По этому поводу в литературе встречаются лишь отдельные замечания [Рот и Мюллер (Roth, Müller), Фельдман (Feldman)]. Учитывая стимулирующий эффект не только в отношении апатико-абулических расстройств, но и способность усиливать имеющуюся продуктивную психопатологическую симптоматику, в частности бред и галлюцинации, назначение такого рода терапии требовало осторожности. Применение стимуляторов было оправдано только в тех случаях, в которых признаков активного процесса не выявлялось и в течение заболевания на протяжении длительного времени не обнаруживалось никакой динамики и признаков движения процессов. Состояние больных в течение длительного времени характеризовалось вялостью, заторможенностью, апатией. Лечение начиналось с 25 мг в день, и в зависимости от состояния больных доза повышалась до 150—350 мг. На этом уровне лечение проводилось в течение длительного времени, в среднем 1—2 месяца. Если в течение этого срока никакого активирующего эффекта не обнаруживалось, то дальнейшая терапия была бесполезна, дозы имизина постепенно снижались и лечение отменялось.

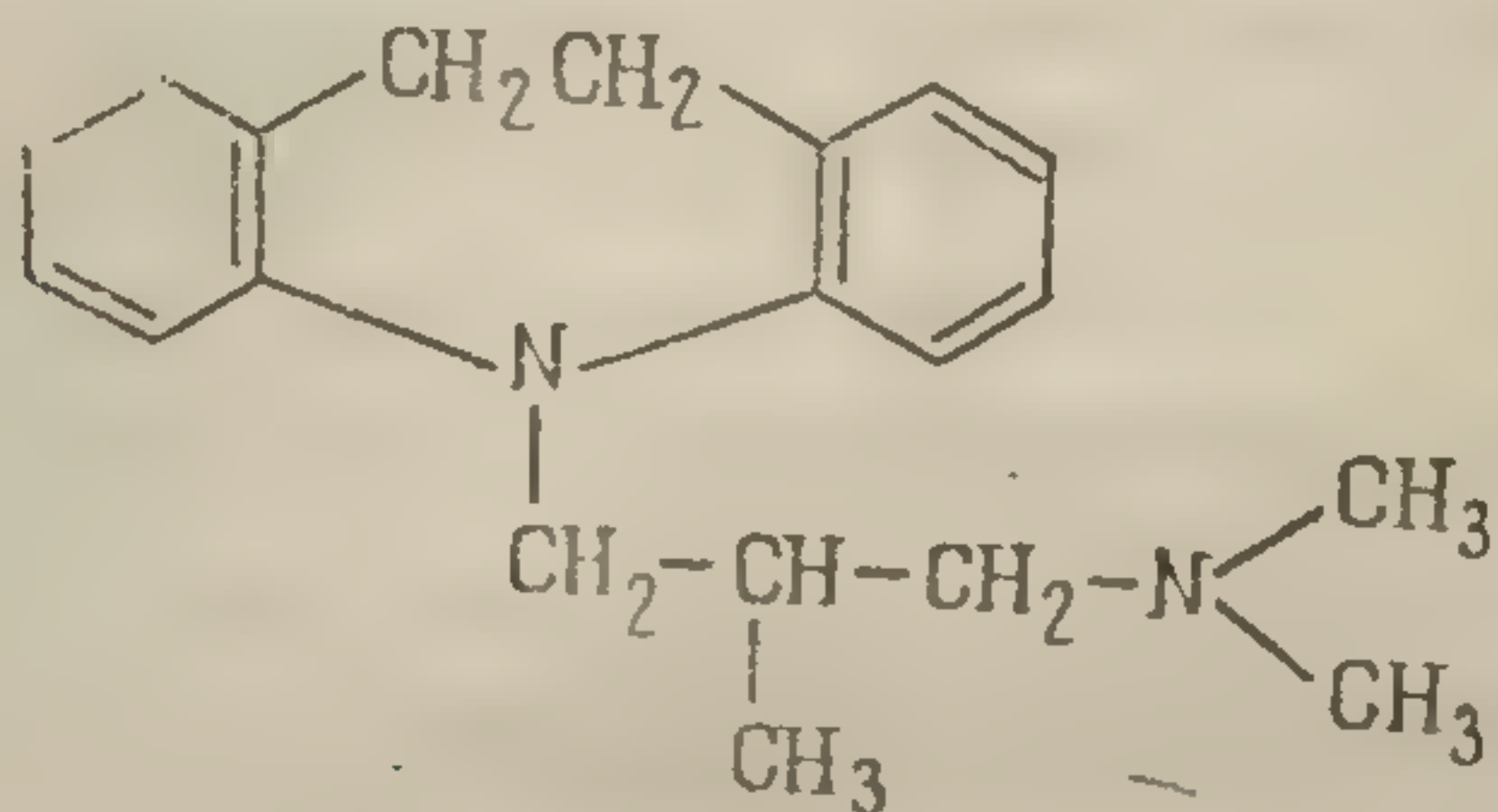
В большинстве случаев, особенно когда в клинической картине имелись депрессивные включения, наступало более или менее выраженное улучшение в виде некоторого подъема настроения, медленного подъема активности, появления интереса к окружающему. Нередко можно было наблюдать, как наступившая в результате применения имизина активизация больных останавливалась на одном уровне, несмотря на повышение доз и длительное лечение. Степень улучшения достигала как бы своего «потолка», что, по-видимому, было связано с исчерпыванием сохранившихся компенсаторных возможностей центральной нервной системы. Достигнутое улучшение было стойким только при условии поддерживающей терапии, которая проводилась в индивидуально подобранных дозах (25—50—100 мг) и достаточно долго.

Кроме того, было обязательно, как и при лечении аминазином, подкрепление полученного результата адекватным трудоустройством. В этих случаях симптоматический стимулирующий эффект тофранила мог быть

использован в качестве «пускового механизма» для трудоустройства больных и дальнейшего удерживания их на работе, что имело чрезвычайно важное значение для их активизации и компенсации дефекта.

II, наконец, последним показанием к применению имизина при шизофрении следует считать различного рода астено-депрессивные, астено-ипохондрические, депрессивно-ипохондрические состояния, нередко возникающие во время ремиссий, что имеет место как при поддерживающей терапии аминазином, так и вне ее. Применение небольших доз имизина часто способствует значительному улучшению состояния этих больных.

Сурмонтил, тримепримин, тримепромин, RP—7162



Сурмонтил

5-(3-диметиламино-2-метилпропил) иминобензил.

Препарат, синтезированный во Франции, является одним из новейших антидепрессантов. Первые сведения о нем начали публиковаться в 1961 г.

Как видно из химической формулы, сурмонтил совмещает в себе иминобензиловое кольцо, имеющееся у имизина, и боковую цепь левомепромазина — одного из наиболее мощных седативных средств из группы фенотиазинов, обладающего также, как известно, и антидепрессивными свойствами.

Как показывают фармакологические данные, сурмонтил обладает выраженным седативным действием, хотя по ряду показателей уступает аминазину. Антиапонморфинная активность оказалась большей, чем у имизина, и более слабой, чем у аминазина. Вместе с тем по своему каталептическому действию препарат сходен с имизином, т. е. в противоположность аминазину не вы-

зывает каталепсию даже в субтоксических дозах. Обнаружено сходство с имизином и по ряду других показателей (антисудорожное, антигистаминное действие, влияние на депрессию, вызванную резерпином и др.).

Клиническое изучение, проведенное французскими авторами, свидетельствует о большой антидепрессивной активности препарата (Ламберт и Гийота, Зигвальд, Бутье, Раверди и др.). Так, по данным Ламберта с соавторами, из 74 больных с типичными депрессиями улучшение получено в 58% случаев.

Особенность препарата заключается в сочетании седативного и антидепрессивного действия, т. е. сходного с действием левомепромазина, однако в отличие от последнего антидепрессивный эффект оказывается значительно более резко выраженным.

На этом основании считается, что наиболее показанными к терапии сурмонтилом являются депрессивные состояния, протекающие с возбуждением, тревожно-депрессивные состояния, при которых препарат по эффективности превосходит все другие психотропные средства. Этим определяются границы применения сурмонтила при шизофрении: оказывая антидепрессивное действие, он в отличие от имизина и ингибиторов моноаминооксидазы обладает не стимулирующим, а седативным влиянием и поэтому может быть успешно применен у возбужденных больных, при сочетании депрессии с бредом, галлюцинациями и другой продуктивной психопатологической симптоматикой.

Методика лечения обычная. Дозы повышают по 25—50 мг в день, средняя дневная доза 200—300 мг может быть увеличена в резистентных случаях до 400 мг и выше.

Средняя продолжительность лечения 2—3 недели. Побочные признаки проявляются в виде головокружений, тенденции к гипотонии, сердцебиений, сухости слизистых оболочек. В отдельных случаях возникает тремор, сочетающийся с акинезией, реже — с акатизией. Возможно, как и при лечении имизином, возникновение судорожных припадков в дозах более 200 мг (по данным Ламберта и Гийота, в дозах 450 и 600 мг в день) или при резкой отмене препарата (Зигвальд и сотрудники).

2. Ингибиторы моноаминооксидазы

В эту группу входят антидепрессивные средства, которые характеризуются общими фармакологическими свойствами: способностью тормозить моноаминооксидазу как *in vivo*, так и *in vitro*, повышать уровень серотонина и норадреналина, повышать чувствительность к судорожному действию триптамина. Наряду с этим ингибиторы моноаминооксидазы предупреждают седативный и депрессивный эффект резерпина, обладают противосудорожным действием в отношении судорожных средств и электросудорожной терапии, усиливают двигательную активность лабораторных животных. Они продлевают анестезию, вызванную гексобарбиталом, усиливают действие анальгетиков, снотворных и наркотиков.

Относительно механизмов действия этой группы препаратов существует несколько точек зрения, из которых наиболее общепризнанной является представление о том, что фермент моноаминооксидазы способствует снижению уровня нейrogормонов: серотонина, адреналина, норадреналина и допамина, нормальное содержание которых обеспечивает хорошее настроение. Препараты, обладающие тормозящим действием в отношении моноаминооксидазы, производят эйфоризирующий эффект и являются антидепрессантами [Целлер и Рафел (Zeller, Raffel), Хорита (Horita), Робье (Robie)]. При их введении уровень указанных гормонов в мозгу экспериментальных животных увеличивался, в отдельных случаях (ипразид) вдвое, что сопровождалось возбуждением. Аналогичный эффект достигался путем введения 5-гидрокситриптофана, производным которого является серотонин и 3—4-дигидроксифенилаланина, производным которого является норадреналин. Если же вводить эти вещества с ингибитором моноаминооксидазы (например, ипразидом), то наблюдается резкое повышение уровня серотонина, тогда как содержание норадреналина увеличивалось меньше.

Резерпин, снижая уровень серотонина и пирокатехоламинов в мозгу, в то же время, как известно, вызывает депрессивные явления. Если до резерпина предварительно ввести ингибитор моноаминооксидазы, то эти свойства резерпина не проявляются: уровень серотонина

не снижается и депрессия не возникает [М. Д. Машковский, В. М. Банщиков и Г. В. Столяров, Броди (Brodie), Плетчер (Pletscher), Шор (Shore) и др.]. Кроме того, ингибиторы моноаминооксидазы устраняют седативное действие резерпина, уменьшают его способность усиливать наркоз, устраняют его судорожное действие, сами обнаруживая противосудорожное влияние. В последнее время появляются все новые и новые данные, свидетельствующие о способности этой группы веществ тормозить не только моноаминооксидазу, но и другие ферментативные системы: аминотеразу, псевдохолинэстеразу и др. Общим для всех ингибиторов моноаминооксидазы, кроме антидепрессивного действия, являются повышение психомоторной активности и вегетативные расстройства (ортостатическая гипотензия, чувство тепла в конечностях, запоры, нарушение мочеиспускания). Препараты снижают порог некоторых видов болевой чувствительности, ускоряют заживление ран и различных повреждений мезенхимальных органов (язвы, фистулы, ревматоидные заболевания, хронические язвенные невриты), потенцируют действие многих лекарственных анестетических средств, барбитуратов, кортикостероидов, ганглиоблокаторов, морфина, атропина и др. Что касается сравнительной оценки эффективности ингибиторов моноаминооксидазы, то, по данным зарубежных авторов, составить сколько-нибудь отчетливое представление трудно в связи с разноречивостью результатов, так как это связано с недостатками клинической дифференциации депрессий.

Подробнее об этом будет сказано применительно к каждому из препаратов данной группы. Укажем лишь на сравнительные данные об эффективности имизина и ингибиторов моноаминооксидазы, которые также отличаются противоречивостью.

Крузе и Херман (Kruse, Hoegman) считают, что фелазин и беназид превосходят по эффективности имизин, тогда как Эйд считает имизин наиболее эффективным по сравнению со всеми ингибиторами моноаминооксидазы, подчеркивая при этом быстроту действия имизина. Калиновский и Хох (Nosh) также считают, что преимущества имизина состоят в скорости его действия и сравнительной безопасности, хотя и не видят существенных отличий в его эффективности от других, наименее ток-

сичных ингибиторов моноаминооксидазы (беназид и фелазин).

Согласно нашим наблюдениям, сравнение имизина с рядом других ингибиторов моноаминооксидазы (ниамид, индопан, фенизин) состоит не только в быстроте его действия и безопасности, но и в том, что его тимолептическое, антидепрессивное действие преобладает над стимулирующим, активирующим эффектом. В связи с этим имизин в основном применяется при лечении больных с «чистыми» депрессиями. Указанные ингибиторы моноаминооксидазы оказываются более эффективными при смешанных состояниях или депрессиях, сопровождающихся наличием другой психопатологической симптоматики, как это часто имеет место при шизофрении.

Кроме того, большинство из ингибиторов моноаминооксидазы, обнаруживающих сравнительно более слабое антидепрессивное действие, чем имизин, оказываются значительно более сильными стимуляторами, активируя заторможенных, вялых, бездеятельных больных шизофренией (ступорозные, апато-абулические состояния и др.). О преобладании стимулирующего действия этих препаратов над тимолептическим свидетельствует также сравнительная редкость перехода депрессий в гипоманиакальные состояния, столь часто наблюдающиеся при лечении имизином. Эти наблюдения согласуются с данными Химвича, который к стимуляторам («энергизаторам») относит вещества, стимулирующие ретикулярную формацию и повышающие электрическую активность мозга, куда наряду с психотоническими средствами (амфетамины, пиридрол, меридил) относит беназид. И, наоборот, вещества, в действии которых преобладает антидепрессивное действие, оказывают тормозящее влияние на ретикулярную формацию (имизин, а также амизил).

В отношении общих для всех ингибиторов моноаминооксидазы побочных явлений существенное значение имеет высказанная многими исследователями точка зрения о том, что степень их выраженности зависит от величины применяемых доз. Это относится к бессоннице, гипотензии, запорам, которые Шербел (Scherbel), например, причисляет к признакам передозировки.

Заслуживает внимания и дальнейшего изучения и такой общий для всех ингибиторов моноаминооксидазы

факт, который обратил наше внимание в процессе их клинического применения. При проведении комбинированного лечения как с резерпином, так и с фенотиазиновыми производными иногда возникают осложнения, сопровождающиеся обильными вегетативными нарушениями: колебание артериального давления, резкая потливость, тремор, общая слабость и пр. В отдельных случаях степень выраженности такова, что возникает угроза жизни больного, требующая принятия неотложных мер.

Аналогичные явления наблюдались у ряда больных и при комбинации ингибиторов моноаминооксидазы с имизином или назначения имизина после курса лечения ингибитором моноаминооксидазы, хотя, по мнению ряда зарубежных исследователей, такая комбинация является безвредной (Эйд). Все эти обстоятельства требуют особой осторожности при проведении терапии. По нашим наблюдениям, комбинированное лечение имизином и ингибиторами моноаминооксидазы оказалось не более эффективным, чем раздельное применение этих средств.

а) Производные гидразина

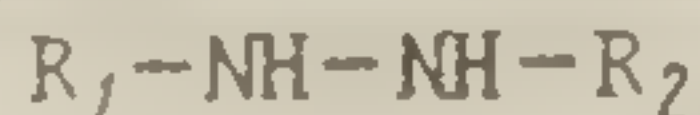
Эта группа является наиболее обширной из числа стимуляторов и в нее входят ипразид, беназид, фелазин, нинамид и фенизин. Представление о химической структуре гидразинов дает таблица на стр. 238.


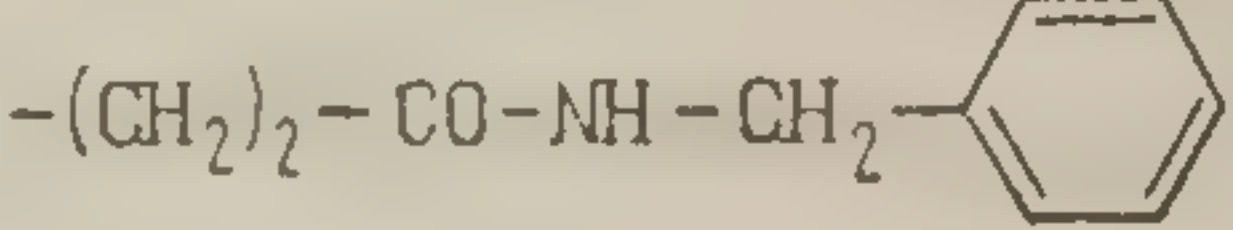
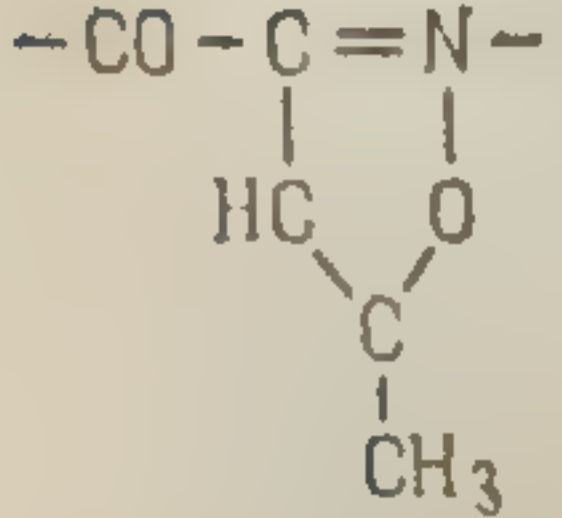
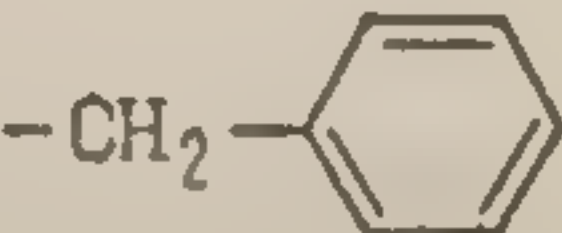
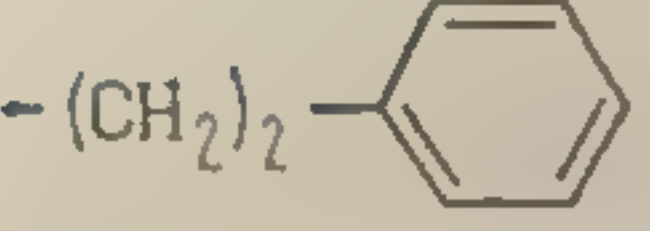
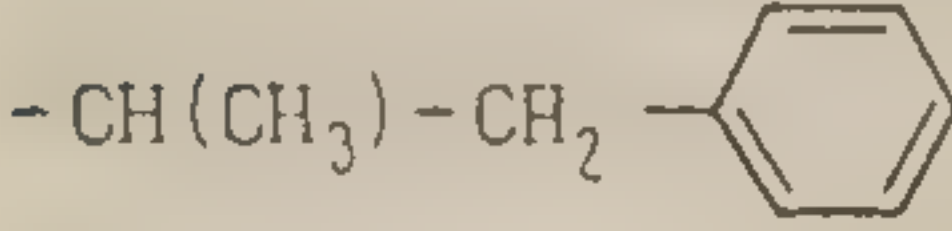

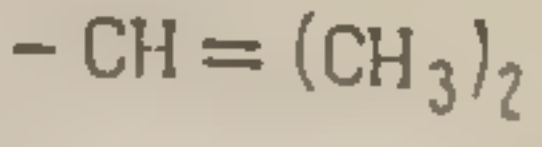
Изучение клинического действия препаратов показало, что степень выраженности угнетения моноаминооксидазы не соответствует силе антидепрессивного эффекта. Так, например, такие сильные в эксперименте ингибиторы моноаминооксидазы, как беназид и фенизин, оказались значительно менее сильными антидепрессантами, чем ипразид.

Другая общая особенность группы гидразинов состоит в том, что им свойственно, кроме общих для всех ингибиторов моноаминооксидазы побочных явлений, токсическое воздействие на клетки печени, чем в значительной мере ограничивается их применение в клинической практике. Подробнее об этом будет показано на примере одного из основных ингибиторов моноаминооксидазы—ипразида. В большинстве случаев гепатиты (в том

числе и острые некротические гепатиты) наблюдаются у больных, имевших ранее нарушения функций печени или при длительном лечении высокими дозами и недостаточном и несвоевременном контроле за функциями печени. И в данном случае выявилось несоответствие

Сравнительная характеристика химического строения гидразинов-ингибиторов моноаминоксидазы



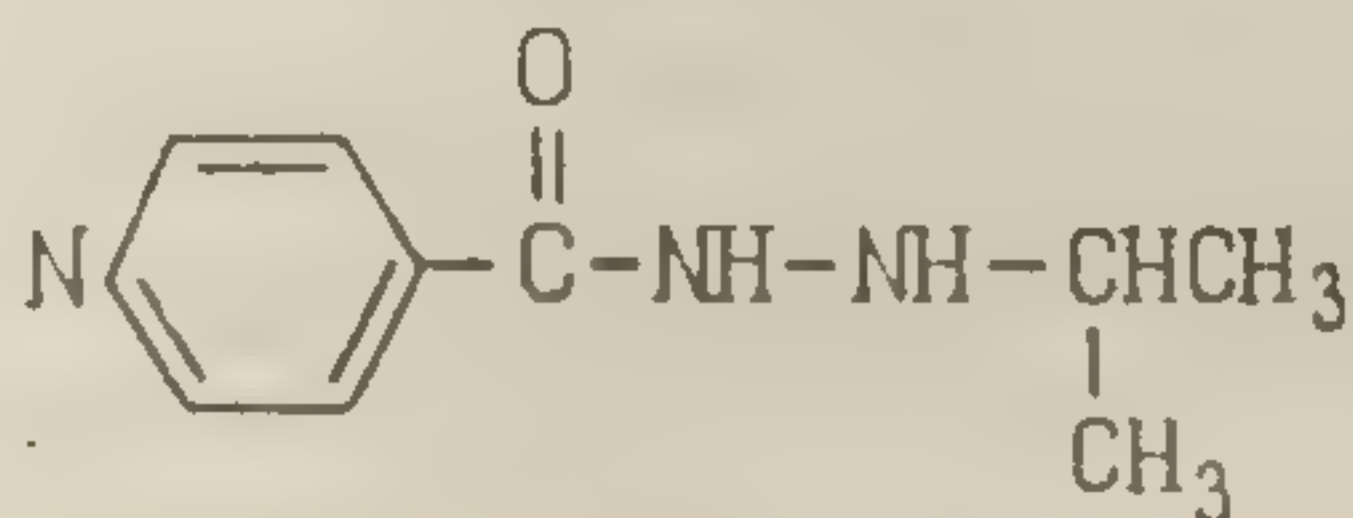
R_1	R_2	
		Изамаид
		Беназид, Марплак
	-H	Фелазин, Нардил
	-H	Фенизин Катрон
		Ипразид

между силой тормозящего действия на моноаминоксидазу и токсическим действием на печень; один из сильнейших ингибиторов моноаминоксидазы беназид не вызывает серьезных нарушений со стороны печени.

И, наконец, еще одним общим свойством гидразинов является их способность производить аналогичные патологоанатомические изменения, как это показали данные ряда авторов, занимающихся этим вопросом. Так, в эксперименте на животных, Казулло (Cazullo) установил, что гидразины ведут к таким структурным изменениям клеток, как сморщивание, нарушение фермента-

тивных реакций в ядрах, митохондриях которые сходны с нарушениями, вызываемыми серотонином. Интересно, что применение других стимуляторов (имизин) существенно не влияет на структурные элементы нейронов, а вызывает лишь их набухание.

Ипразид, ипрониазид, марсилид, марсалид



Ипразид

1-изоникотинил-2-изопропилгидразин.

Из основных, изученных в нашей стране М. Д. Машковским, фармакологических свойств ипразида следует прежде всего указать на его свойство как гидразина угнетать моноаминоксидазу, а также на его хотя и слабое холинергическое и адренолитическое действие. Он усиливает и удлиняет действие барбитуратов, способствует понижению артериального давления. Интересна экспериментально доказанная диссоциация в совместном действии ипразида и нейролептических средств; уменьшая нейролептический эффект резерпина, ипразид в то же время усиливает действие производных фенотиазинового ряда (С. С. Либерман).

В нашей стране ипразид применяется с 1959 г. и является одним из наиболее полно изученных представителей класса стимуляторов. Изучение влияния препарата на условнорефлекторную деятельность собак, проведенное А. П. Савинской, показало, что под влиянием ипразида (3—6 мг на 1 кг веса) в основном изменялся раздражительный процесс. При этом существенное влияние оказывали как типологические особенности, так и характер изменений высшей нервной деятельности животных. У собаки с экспериментально вызванным неврозом ипразид давал отчетливый нормализующий эффект. Важное практическое значение имеют и такие данные автора, как необходимость индивидуализации доз, строгий учет исходного состояния раздражительно-

го процесса, а также преимущественное влияние препарата на двигательную активность экспериментальных животных.

Исследования биоэлектрической мозаики коры головного мозга, проведенные Ф. А. Лейбович с помощью электроэнцефалоскопа, показали, что под влиянием ипразида отмечаются определенные изменения, коррелирующиеся с динамикой клинической картины (Т. Н. Морозова). Наступали они на 8—10-й день лечения и заключались в повышении динамичности корковой мозаики и усилении реактивности коры, что соответствовало улучшению состояния больных маниакально-депрессивным психозом. В тех случаях, когда клинически улучшения не отмечалось (в частности, у больных депрессивно-параноидной шизофренией), обнаруживалось появление и усиление электрической активности.

Ипразид является одним из первых активных антидепрессивных средств, нашедших широкое применение в психиатрии, он пришел на смену электросудорожной терапии, в связи с чем может быть по праву назван родоначальником медикаментозной терапии депрессий. Как и первый представитель нейролептических средств — аминазин, ипразид пришел в психиатрию из соматической медицины, его эйфоризирующий эффект был установлен при применении в качестве противотуберкулезного средства.

На эйфоризирующий эффект ипразида при лечении туберкулезных больных впервые обратил внимание Крон (Crane). В психиатрии первые сообщения о клиническом изучении ипразида принадлежат Клайну, Комену, Фримену и Люцеро (Kamman, Freeman, Lucero), которые обратили внимание на его стимулирующий эффект и успешно применили для лечения депрессий.

Дальнейшие исследования В. Е. Галенко и Р. А. Наджарова, Т. Н. Морозовой, А. К. Добржанской, Голинек, Фреймута, Уолера, Баумекера, Стейна (Gollinek, Waller, Freymuth, Baumecker, Stein), Эйда, Робье, Маурера (Maurer), Дали (Dally), Ролье (Rolie) показали высокую антидепрессивную активность препарата, явившегося в сущности первым эффективным средством химиотерапии депрессий. По общему мнению, наилучшие результаты были получены при депрессивных состояниях, приближающихся к типично циркулярной депрессии,

то есть
дополн
другие
и тяж
ше по
Сле

востор
распро
разом
значит
нениях
лечени

Так
ли на
Тоунле
Lundq
другие
ные с
са, Де
в 1958
ших в
20% з
общен
как со
дистой
исслед
заться
следни
ность
которы
результ

По
токсич
ло бол
лось,
публи
терапе
Роде
с имиз
ипраз
чаях,
залиск
ипраз

то есть, чем менее выражены возбуждение, ажитация или дополнительные сенестопатические, ипохондрические и другие включения, тем лучше результат. Значение имеет и тяжесть депрессии, более легкие и свежие случаи лучше поддавались лечению.

Следует, однако, заметить, что после первых лет восторженного отношения к препарату и широкого его распространения в практике, в литературе, главным образом американской, начали появляться сведения о значительной токсичности ипразида и серьезных осложнениях со стороны печени, возникших в результате лечения.

Так, Боренштейн и Даба (Borenstein, Dabbah) указали на случаи преходящих расстройств печени. Белисл, Тоунлей, Робье, Лундквист (Belisle, Townley, Robie, Lundquist), Дунейеф и Гран (Dooneief, Grane) и многие другие описывали разнообразные осложнения, связанные с токсичностью ипразида. По свидетельству Уортиса, Департамент здравоохранения и образования США в 1958 г. зарегистрировал 180 случаев гепатитов, возникших в результате применения ипразида, из которых 20% закончились летально. Все возрастающее число сообщений о тяжелых, иногда необратимых нарушениях как со стороны печени, так и со стороны сердечно-сосудистой системы дало основание таким авторитетным исследователям, как Киельхольц и Калиновский, высказаться о полном отказе от лечения ипразидом, хотя последний все же указывает на его высокую эффективность при атипичных и хронических депрессиях, при которых даже электросудорожная терапия была безрезультатной.

Поскольку это совпало с появлением других, менее токсичных стимуляторов (имизин, ниамид и др.), число больных, лечавшихся ипразидом, заметно уменьшилось, особенно в США. В других странах продолжают публиковаться данные, свидетельствующие о высокой терапевтической активности ипразида. Так, Далли и Роде (Dally, Rohde), сравнившие применение ипразида с имизином, фенизином, беназидом и ниамидом, считают ипразид наиболее эффективным и указывают, что в случаях, когда другие перечисленные антидепрессанты оказались безуспешными, следует переходить к лечению ипразидом, которое при соблюдении предосторожности

было достаточно безопасным. Наш собственный опыт лечения тяжелых депрессий также позволяет высказать мнение о целесообразности применения ипразида в тех случаях, в которых другие антидепрессанты были недостаточно эффективными. Так, у ряда больных, длительное время безуспешно лечившихся имизином, наступило быстрое улучшение после применения ипразида, что позволило избежать применения электросудорожной терапии.

Что касается применения ипразида для лечения шизофрении, то в работах указанных авторов в той или иной степени затрагивался данный вопрос. При этом обычно указывалось, что в ряду других депрессивных состояний лечение шизофренических депрессий сопровождалось невысокими результатами, а во многих случаях отмечалось ухудшение состояния. Клайн и Стэнли (Stanley) применяли ипразид в качестве психического активатора у вялых дефектных больных, однако, по данным Фреймута (Freymuth) и соавторов, такой эффект оказался минимальным.

На примере действия ипразида на шизофрению психиатры впервые столкнулись с двумя сторонами действия препаратов класса стимуляторов, сочетающих в себе как антидепрессивное, так и стимулирующее, активизирующее действие. При шизофрении это действие выражалось в том, что наряду с уменьшением депрессии отмечалось усиление продуктивной симптоматики и в первую очередь бреда и галлюцинаций.

Как показали исследования Т. Н. Морозовой и наши первые наблюдения за клиническим действием ипразида, его действие выражалось в почти одновременном антидепрессивном и стимулирующем действии. Ранее казавшиеся депрессивными и заторможенными больные уже в первую, реже вторую неделю лечения становились более активными. Если оказывалось, что клиническая картина состояния больных исчерпывалась депрессивной симптоматикой, а имевшиеся бредовые идеи не выходили за пределы депрессивных форм бредаобразования (бред виновности, греховности, самообвинения, самоуничтожения), то наступало улучшение состояния. Определенный активизирующий и растормаживающий эффект достигался у ступорозных больных, если это был «пустой» (по М. Я. Серейскому и Г. А. Ротштейну) ступор

без
лых
ной
лю
сим
ник
сро
тич
деп
гово
ипр
чива
стоя
виру
сост
обы
до
мен
в де
мак
мне
тера
«отс
ца
(Cha
Э
побо
виду
сивн
увел
Вмес
дует
надо
псих
депр
чени
1—2
долж
блюд

без бреда и галлюцинаций, а также у апатичных и вялых больных с различными вариантами простой формы.

В тех случаях, когда за депрессивной или ступорозной заторможенностью скрывались бредовые идеи, галлюцинации, как правило, наступало «проявление» этой симптоматики, нарастание возбуждения — словом возникало ухудшение состояния, требующее, как правило, срочной отмены препарата и необходимости нейролептического лечения.

Так, в частности, получалось при попытках лечения депрессивно-параноидной шизофрении, о чем подробнее говорилось при описании имизина.

В связи со сказанным становится понятным место ипразида в комплексе лечения шизофрении. Оно ограничивается главным образом лечением депрессивных состояний в пределах циркулярной формы, а также активирующим лечением больных с апатико-абулическими состояниями, но без бреда и галлюцинаций.

Согласно общепринятой методике, лечение начинают обычно с 50—75 мг в сутки, постепенно повышая дозы до 150—225 мг. В. Е. Галенко и Р. А. Наджаров рекомендуют начинать лечение с малых доз — 10 мг 2 раза в день, постепенно их увеличивая в течение 4—6 дней до максимума — 100—150 мг в день. По их мнению и по мнению других авторов, средняя продолжительность терапии около 1—2 месяцев, нередко наблюдается «отставленный» эффект, возникающий через 1—2 месяца после начала лечения, а по данным Шантрена (Chantraine) этот срок мог затягиваться и до 3 месяцев.

Это обстоятельство, а также наличие большого числа побочных явлений требует необходимости подбора индивидуальных минимальных доз, вызывающих антидепрессивный эффект. После достижения уровня в 50—100 мг увеличение следует проводить осторожно и медленно. Вместе с тем после улучшения состояния больного следует пытаться как можно быстрее снижать дозы, что надо делать также осторожно, тщательно контролируя психическое состояние во избежание нового усиления депрессии. После этого возможно более длительное лечение небольшими дозами (50—75 мг в день в течение 1—2 месяцев). Прекращение лечения ипразидом также должно производиться медленно при тщательном наблюдении за больным, так как возможны рецидивы. На

необходимость поддерживающего лечения ипразидом указывают Верстретен, Шоперл, Иол (Verstraeten, Schärperle, Ioel) и многие другие авторы.

Что касается нежелательных побочных явлений и осложнений при лечении ипразидом, то, кроме уже упомянутых токсических гепатитов, описаны гипотонические расстройства с коллапсами, сильные головокружения, бессонница, повышенная потливость, задержка мочеиспускания, лейкоцитоз.

Представление о побочных явлениях, возникших при лечении ипразидом 3500 больных, дает таблица, приведенная Куди (Coody) и соавторами (цит. по В. Е. Галенко и Р. А. Наджарову).

Симптом	Число больных
Запоры	823
Психозы и нервно-психические изменения	122
Гипотензия	99
Головокружения	64
Парестезии и другие сенсорные явления	57
Гиперрефлексия и клонусы	36
Нарушения функции почек	46
Слабость, протрация	30
Синкопальные явления	18
Отек	14
Сухость слизистых оболочек	11
Импотенция и другие половые нарушения	11
Изменения крови	5
Гипергидроз	5
Кожные реакции	5
Аритмия	3
Желтуха	2
Обменные нарушения	2
Судороги	1
Аллергия	1
Анемия	1
Неясные случаи	12

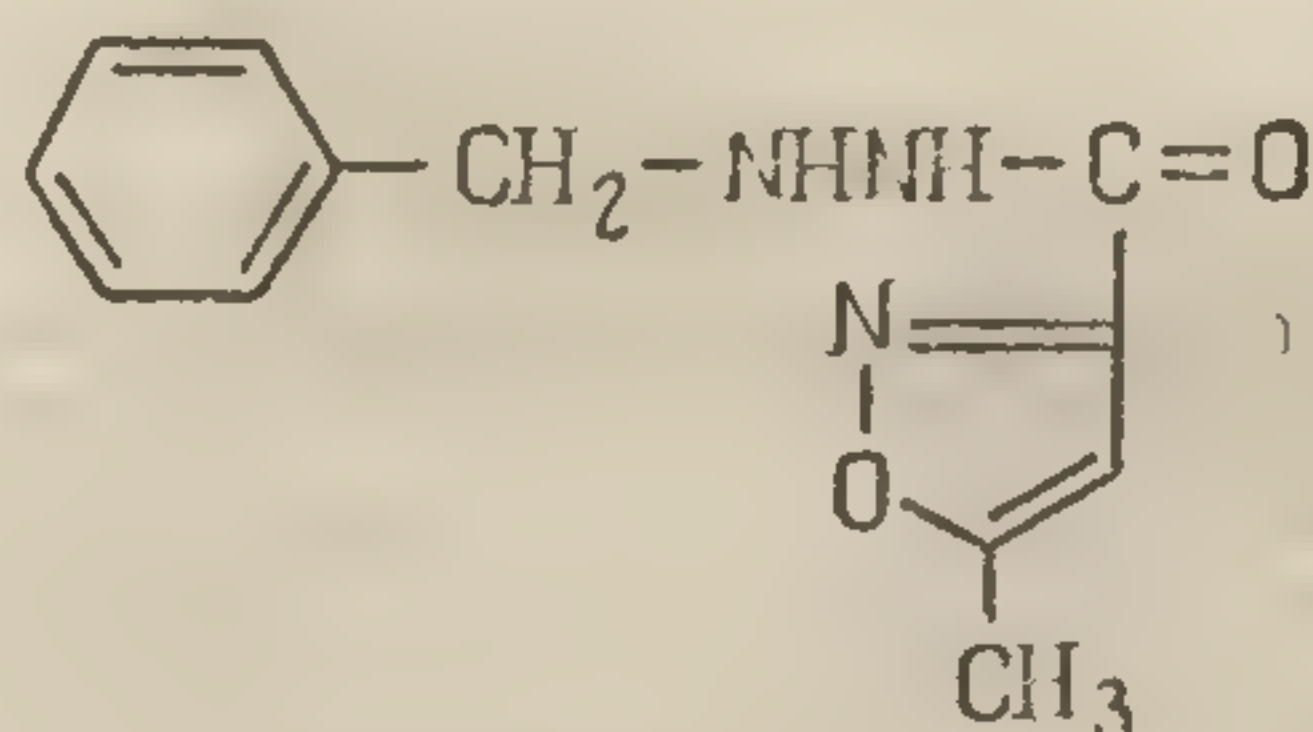
Все это заставляет относиться к лечению ипразидом, особенно при необходимости применения высоких доз и длительного курса терапии, с большой осторожностью.

Поэтому наличие в анамнезе печеночных заболеваний или каких-либо указаний на нарушения функций печени должно служить абсолютным противопоказанием к лечению ипразидом. Хотя в настоящее время, по мнению ряда авторов (Делей, Деникер), опасность осложнений со стороны печени при лечении ипразидом является преувеличенной, тем не менее следует считать, что применять его следует лишь в тех случаях, когда терапия другими, менее токсичными антидепрессантами оказалась безуспешной (например, имизином). Но и тогда требуется большая осторожность, самый тщательный контроль за состоянием билирубина в крови, профилактическое назначение печеночных средств.

Что же касается циркуляторных расстройств и других побочных явлений, то они хорошо устранялись применением соответствующих терапевтических средств, при правильном режиме и в случае необходимости регулированием доз препарата.

Беназид, марплан, изокарбоксазид, RO-5-0831.

За рубежом распространен главным образом под названием марплан. В СССР известен как беназид.



беназид

**1-бензил-2-(5-метил-3-изоксазолил-карбонил)
гидразин.**

Беназид является следующим представителем ингибиторов моноаминооксидазы и по своей химической структуре относится к гидразинам. По своим фармакологическим свойствам он существенно не отличается от ипразида и других гидразинов. Согласно многочисленным исследованиям, препарат обладает значительно большей силой, чем ипразид, как *in vitro*, так и *in vivo*, превосходя его, по данным Форда и Клеклея (Ford, Clesckley), в 6 раз, а по мнению Дина (Dean), в 30 раз.

Если латентный период действия ипразида составляет 12—14 дней, то у беназида, по данным Волькеля, он равен 8—10 дням. Существует мнение, что беназид в отличие от ипразида обладает более выраженным избирательным действием на моноаминооксидазу мозга.

По мнению подавляющего большинства авторов, беназид отличается от ипразида своей значительно меньшей токсичностью и, в частности, отсутствием серьезного токсического действия на печень, что отмечают Дин, Азима и Дурост, Форд и Клеклей, Дарлинг, Мок, Панеро и Робинзон (Mock, Panero, Robinson).

Ротман (Rothman) указывает, что при лечении бывают некоторые функциональные расстройства, которые быстро проходят. Об одном больном гепатитом, напоминающем токсикоинфекционный гепатит, который бесследно исчез у него спустя несколько месяцев после окончания лечения, недавно сообщил Найт (Knight).

При введении в клиническую практику предполагалось, что благодаря его мощному тормозящему влиянию на моноаминооксидазу, отсутствию токсического влияния на печень он займет первое место как наиболее сильный и безопасный антидепрессант. Однако этим надеждам не суждено было осуществиться; наряду с положительными сторонами по силе своего действия, по данным Лундквиста (Lundquist) и др., он оказался слабее ипразида. Тем не менее многие авторы подчеркивают его эффективность при лечении депрессивных больных, в том числе и тех, кто ранее безуспешно лечился другими антидепрессантами (Азима и Дурост, Ротман, Мок и соавторы и др.).

Инглиш (English) на 1800 больных испытывавший действие различных антидепрессантов, считает беназид наилучшим, дающим наиболее быстрый (в среднем 8 дней) и глубокий эффект. Крузе и Хорман, Калиновский и Хох относят беназид к числу наиболее эффективных и безопасных антидепрессантов.

Что касается применения беназида для лечения шизофрении, то, по мнению Клеклея, Азимы и Йохельсона (Yochelson), терапевтический эффект достигается только в отношении вторичной депрессивной симптоматики, в то время как остальная шизофреническая симптоматика не изменяется или, что бывает чаще, усиливается.

Так, Ротман обнаружил у всех больных шизофренией, лечившихся беназидом, ухудшение состояния, выразившееся в манифестации ранее не выявленных галлюцинаций, кататонических и параноидных явлений. Согласно данным Сарро, у беназида стимулирующее действие преобладает над антидепрессивным, в связи с чем применение его при шизофрении связано с опасностями. Эти и подобные наблюдения, свидетельствующие не только об антидепрессивном, но и о стимулирующем действии беназида, в основном ограничивают сферу его применения при шизофрении, однако это свойство препарата было использовано для лечения вялых, апатических больных шизофренией (Дин, Дарлинг и др.).

По данным разных авторов, уровень дневных доз колеблется от 20 до 80 мг, одни предлагают метод малых доз (Форд и др.), другие рекомендуют высокие дозы, учитывая безопасность препарата. Как и в отношении других стимуляторов, целесообразно увеличивать дозы (например, начиная с 20 мг, добавляя ежедневно по 10 мг) до появления терапевтического эффекта, после чего повышение доз прекращается. Иохельсон лечение депрессий предпочитает начинать с 30 мг в день, оставляя дозы на этом уровне до получения заметного терапевтического эффекта. При лечении больных шизофренией он рекомендует как можно быстрее снижать дозы до 10 мг в сутки. Хольт (Holt) и др. начинали лечение с 30 мг, при отсутствии эффекта повышали через 2 недели эту дозу до 60 мг и через 2—4 недели переходили к поддерживающей терапии — 30 мг 3—4 недели.

Велькель, доказывая преимущества метода «ударных доз», рекомендует следующую методику: первые 5 дней больные получают по 60 мг в день затем, после улучшения состояния, дозы снижали вдвое. Лучшие результаты получены при «цикловом» лечении: 60 мг в течение одного дня, затем перерыв в лечении в 3—4 дня. Во многих случаях оказывалось достаточным проведение 4—6 таких циклов. Аналогичную методику предлагает Гросс. Хороший эффект достигается комбинацией беназида с электросудорожной терапией или фенотиазинами. При этом, однако, следует учитывать свойство беназида усиливать действие фенотиазиновых препаратов, так же как снотворных, анальгетиков и наркотиков. При сочетании с резерпином или имизином воз-

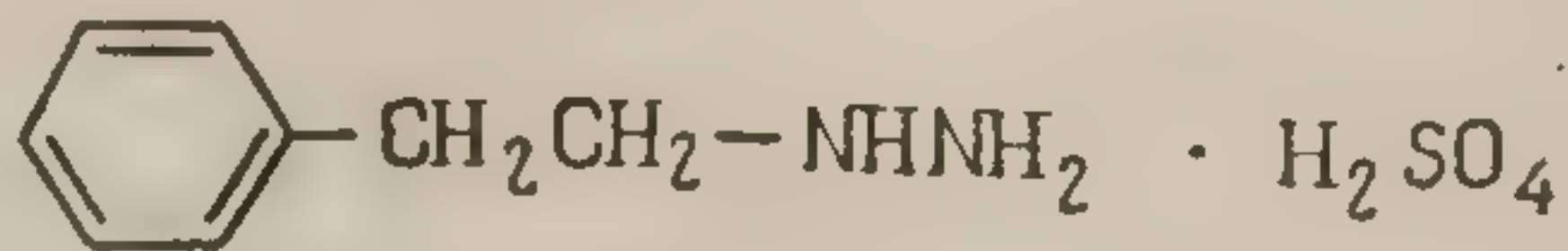
возможны осложнения в виде токсических состояний. В связи с этим при переходе к лечению имизином после беназиды следует сделать перерыв в несколько дней.

Ряд авторов указывает, что при отсутствии заметного эффекта в течение месяца дальнейшее лечение бессмысленно.

Опыт лечения беназидом в нашей клинике (В. В. Громова) показал несомненную эффективность препарата, особенно в отношении состояний, при которых депрессия носит не эндогенный, а смешанный характер, сочетаясь с другими психопатологическими проявлениями, как это часто бывает при шизофрении. Вместе с тем выявился отчетливый стимулирующий эффект препарата, который с успехом может быть использован при лечении заторможенных, вялых, апатичных больных шизофренией.

Из побочных явлений встречаются головные боли, головокружения, тремор, снижение артериального давления, бессонница, усиление аппетита, зуд, сухость в полости рта, потливость, бывают отеки, сообщается об отдельных случаях судорожных припадков. Все эти явления кратковременны, легко проходят при снижении доз, если в этом появляется необходимость. Возникновение желтухи представляет сигнал к прекращению лечения. При наличии в анамнезе заболеваний печени в результате применения беназиды лучше воздержаться.

Фелазин, нардил, фенелазин, каводил, нарделзин, стиневрал



Фелазин

хлоргидрат фенилэтилгидразина, сернокислая соль фенилгидразина (β-фенилэтилгидразин дегидроген-сульфат).

За рубежом препарат наиболее известен как нардил. Фелазин, синтезированный в СССР Т. Н. Щукиной, Т. П. Сычевой и Я. Г. Нехлиным, относится к группе гидразинов и является ингибитором моноаминоксида-

зы, чем определяются его основные фармакологические качества. Как и беназид, он превосходит ипразид по силе тормозящего действия на моноаминооксидазу, оказывая более сильное влияние на моноаминооксидазу мозга, чем печени.

Как показало фармакологическое изучение феназина С. С. Либерман, препарат по способности уменьшать гипотермию и депрессию, вызванную резерпином, примерно в 10 раз превосходит ипразид. Фелазин обладает симпатомиметическим действием, вызывая эффект возбуждения периферических адренергических рецепторов.

Мнения авторов о терапевтической ценности препарата разноречивы. Так, по данным Ремме (Remme), основанным на лечении 50 больных (из них 3 с шизофреническими депрессиями), наилучшие результаты получены у больных эндогенной депрессией, в то время как у других больных такого отчетливого эффекта не отмечалось. По мнению Харриса и Робина (Harris и Robin), при психотических депрессиях препарат неэффективен, а Миддлефель, Фрост и Эган (Middlefell, Frost, Egan) считают его не уступающим по эффекту электросудорожной терапии при лечении эндогенных депрессий. Аналогичные данные получили Дунлоп (Dunlop) и др. Фэрст (Furst), основываясь на 4-летнем опыте лечения депрессий, считает фелазин наилучшим антидепрессантом, превосходящим по своей безопасности и эффективности электросудорожную терапию и ипразид. Проведенное Хольтом, Райт и Гекером (Holt, Wright, Hecker) сравнительное изучение имизина, беназиды, ниамида, фенизина и фелазина на 100 депрессивных больных (из них 30 страдало шизофренией) показало, что в пропорциональных дозах наиболее эффективным и безопасным оказался фелазин. Он (как и имизин) наиболее благоприятно воздействовал на состояния тревоги, ажитации, а также на психотические и соматические проявления депрессивных состояний различного генеза. Дейли и Роде (Dayly, Rohde), также проводившие сравнительное изучение стимулирующих средств, считают, что фелазин хотя и уступает ипразиду, однако, оказывается более эффективным, чем ниамид и фенизин, хотя и имеет больший побочный эффект, чем беназид и фенизин. Аналогичное суждение высказывают Крузе и Хорман, Калиновский и Хох и ряд других

авторов, включая фелазин в число трех наиболее эффективных и безопасных антидепрессантов (имизин, беназид, фелазин). В то же время Энью, Баран и Кларман (Agnew, Baran, Klarman) и др. считают фелазин менее эффективным, чем беназид, депрол и имизин, хотя наблюдали меньшее число больных (26 человек). Подчеркивая наибольшую эффективность препарата при эндогенных депрессиях, Арнов (Arnow) указывает, что и при шизофренических депрессиях отмечалось некоторое улучшение, хотя другая симптоматика не ослабевала. В то же время Эйд приводит случаи нарастающего возбуждения, возникающего при лечении фелозином, сменившегося бредовым состоянием у больного, ранее стационаризовавшегося по поводу депрессий, а также и другие наблюдения, свидетельствующие о повышенной активности, возбуждении и других симптомах, говорящих о стимулирующем действии препарата. На ухудшение состояния у больных шизофренией указывают также Коле и Вейнер (Cole и Weiner).

Де Майо, Орси и Фажииоли (De Maio, Orsi, Fagioli) при применении доз 150 мг в день наблюдали резкое ухудшение кататонического состояния с разорванностью и возбуждением. Ферверс (Fervers) на основании лечения 21 больного шизофреническими депрессиями считает целесообразным сочетание фелазина с фенотиазинами. Об этом же говорят Вудс и Люис (Woods, Lewis), наблюдавшие у больных шизофренией ремиссию в 33% случаев.

Методика лечения различна у разных авторов, Холт и др. начинали лечение с 75 мг в день. Если через 2 недели при этой дозе улучшения не наблюдалось, дозу постепенно повышали на протяжении 5—6 дней до 150 мг. На этом уровне лечение продолжалось в течение 2—4 недель, после чего переходили к поддерживающей терапии (45 мг) и через 3—4 недели — к минимальной дозе (15 мг), которая, по мнению авторов, была достаточной для предупреждения рецидивов.

Арнов на протяжении первой недели предлагает применять 45 мг в день, затем, если терапевтического эффекта не наблюдалось, дозы повышали до 60 мг и продолжали лечение на этом уровне до получения максимального эффекта, а затем переходили к поддерживающей терапии (15 мг в день).

Ротман сообщает о хороших результатах при лечении дозами 75—90 мг, а в одном случае до 120 мг в день. При этом он наблюдал более выраженные побочные явления.

Практически важным является замечание Фэрста, считающего, что имеющаяся у ряда авторов недооценка фелазина связана с преждевременным окончанием лечения. По его мнению, наибольшее число улучшений появляется лишь после 4—6 недель терапии.

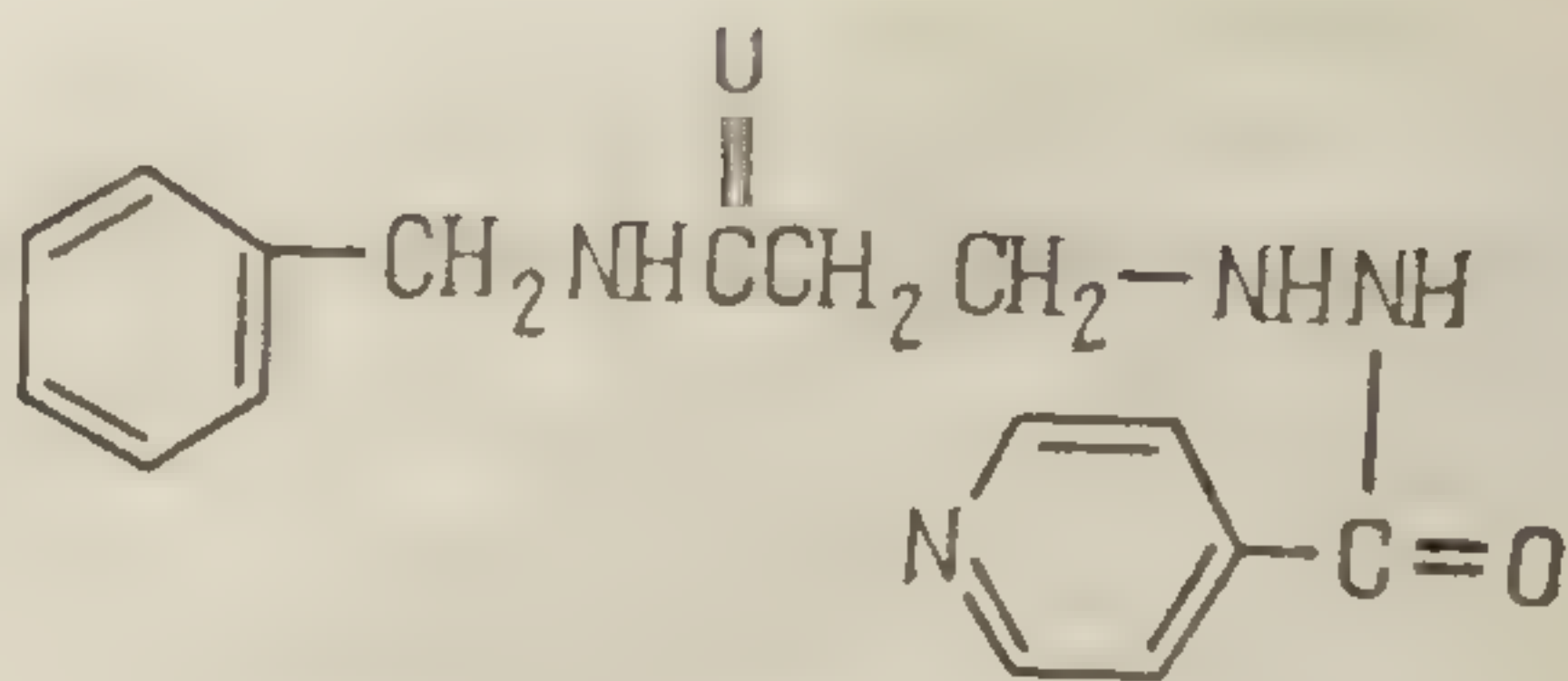
К побочным явлениям относят также преходящие головные боли, тошноту, головокружения, запоры, описываются единичные случаи кожных аллергий. Бенбоу и Сапер (Benbow и Super) говорят об осложнениях, возникших при передозировке фелазина у больной параноидной шизофренией, у которой отмечалось повышение артериального давления до 170/120 мм рт. ст. (вместо обычного 110/70 мм рт. ст.), учащение пульса и дыхания, повышение температуры, расширение зрачков, повышение сухожильных рефлексов. Все эти явления исчезали через 5 дней после отмены препарата без каких-либо серьезных последствий.

У больных, получавших высокие дозы, наблюдалась бессонница (Ротман), головокружение, тошнота, потливость и выраженная гипотензия.

Как показал опыт лечения фелазином в нашей клинике (В. В. Громова), антидепрессивное действие препарата отличается сравнительной мягкостью, уступает по силе ипразиду и ряду других ингибиторов моноаминоксидазы. Стимулирующее, возбуждающее действие также выражено менее отчетливо, что расширяет возможности применения фелазина при шизофренических депрессиях. Благодаря очень небольшой токсичности препарат имеет значительные преимущества перед другими ингибиторами моноаминоксидазы при лечении больных с соматическими нарушениями и в пожилом возрасте. Наиболее отчетливый терапевтический эффект наблюдался с 4—5-й недели лечения. Следует помнить, что фелазин обладает кумулятивными свойствами.

Ниамид, ниаламид, нуредаль, ниамидал.

За рубежом наиболее известен как ниамид или ниаламид. В последнее время выпускается Венгерской промышленностью под названием нуредаль.



Ниамид

1[2-(бензилкабамил)-этил]-2-изоникотинил-гидразин.

Ниамид является одним из производных гидразинов, получивших распространение в психиатрии. Как и другие гидразины, он является ингибитором моноаминооксидазы. В результате его применения в мозгу повышается уровень норадреналина и серотонина. Он уменьшает депрессивный эффект, вызываемый резерпином. То же относится и к ортостическому гипотензивному эффекту.

Во всех фармакологических работах, посвященных действию ниамида, подчеркивается его малая токсичность, особенно в отношении печени, что выгодно его отличает от других гидразинов, в частности от ипразида [Блум, Вагнер, Делахун, Шрайбер (Bloom, Wagner, Delahunt, Schreiber)]. В многочисленных докладах о фармакологии ниамида на международном симпозиуме в Лиссабоне (ноябрь 1959 г.) представлены подробные данные об особенностях действия препарата.

Блум, Делахунт, Шнейдер, Фингер (Finger), Финкельштейн (Finkelstein), Роу (Rowe), Стибинс (Stebbins) и Вайсман (Weissman) показали, что ниамид оказался вдвое более сильным ингибитором моноаминооксидазы, чем ипразид, дозы ниамида, вызывающие торможение моноаминооксидазы, являются минимальными по сравнению со всеми другими препаратами. Это же относится к уменьшению в результате применения ниамида облегчающего влияние резерпина на возникновение метразоловых судорог. Интересны данные о благотворном влиянии ниамида на сердечную мышцу и, в частности, его предупреждающее действие на фибрилляцию желудочков [Писанти (Pissanty), Пинеиро (Pineyro) и др.], что создает возможность его применения в терапевтической практике.

Клиническое изучение действия препарата, несмотря на сравнительно короткий срок его применения, проведено достаточно полно. Подчеркивается его антидепрессивное действие при различных депрессивных состояниях. Авторы указывают на широкий диапазон его действия как при невротических, реактивных [Эйд, Бианко (Bianco) и Цульо (Zullo), Джонсон], так и при тяжелых психотических депрессиях [Гальярди (Gagliardi), Смит].

Однако наряду с общим мнением большинства авторов о сравнительно небольшой токсичности ниамида по сравнению с другими ингибиторами моноаминоксидазы все-таки единства в оценке авторами его эффективности выявить не удастся. Так, Хольт, Райт и Гекер считают ниамид наименее эффективным из числа изученных ими антидепрессантов, причем из 100 обследованных ими больных 30 были с шизофреническими депрессиями. Дейли и Роде при сравнительном изучении также установили значительно большие индивидуальные различия в реагировании депрессивных больных на ниаламид, чем это имело место при лечении, например, ипразидом. Крузе и Хорман считают ниамид и имизин более слабыми антидепрессантами, чем бензид и фелазин. Не имея возможности перечислять разноречивые мнения авторов, посвященные этому вопросу, укажем лишь, что отсутствие единой точки зрения связано с разнообразием лечившихся больных и явно недостаточной клинической дифференциацией различных видов депрессий.

Что касается интересующего нас вопроса о месте ниамида в комплексе лечения шизофрении, то специальных работ, посвященных этому вопросу, мало. Как правило, больные шизофренией включаются в общую статистическую разработку различных типов депрессий, при этом у них обнаруживаются худшие результаты терапии. Интерес представляют данные Фельдмана (Feldman) об успешном применении препарата для активирующего лечения больных с преобладанием в клинической картине дефектной симптоматики с вялостью, пассивностью и т. п. («анергические шизофрении»), отличавшихся наиболее плохим прогнозом. У половины из 50 лечившихся больных на 4—10-й день проявился отчетливый терапевтический эффект, заключа-

шийся в повышении активности, в появлении активного интереса к окружающему, в стремлении вернуться к семье и т. п.

Согласно данным Дэвиса (Davies), полученным на основании лечения 30 больных шизофренией, пассивные, вялые, депрессивные больные становились более активными. Больные с кататоническим и другими видами возбуждений становились еще более возбужденными.

Автор обращает внимание на лучший результат комбинированного лечения: электросудорожной терапии и ниамидом больного кататонией, чем предшествовавшее лечение только электросудорожной терапией. Автор применял дозы 150—300 мг в день, в среднем 200 мг.

Согласно данным Хэкварда и Баланда (Haequard, Balland), улучшение было достигнуто только у больного кататонической шизофренией, а также у апатических больных, тогда как в случаях с преобладанием галлюцинаторно-бредовых явлений было отмечено значительное ухудшение. Интересны наблюдения по поводу улучшения состояния у больных шизофренией с преобладанием в клинической картине навязчивостей и астении (дозы 200—300 мг в день). Об улучшениях, отмеченных у больных кататонической шизофренией, говорят также Аланен и Товиака (Alanen, Toviaka). Юс сообщает, что им получены очень хорошие результаты при невротических и циркулярных шизофренических депрессиях, хорошие — при некоторых видах инволюционных депрессий и депрессиях при органических мозговых заболеваниях, наименьший эффект достигнут при циркулярной фазе маниакально-депрессивного психоза.

Эти данные представляют несомненный практический интерес, поскольку, как известно, имизин, по общему мнению, наиболее эффективен при эндогенных депрессиях. Такого рода различие в действии препаратов создает возможность для дифференцированного лечения различных видов депрессивных состояний.

Располагая возможностью исследовать влияние ниамида на различные виды шизофренических депрессий и сравнить его действие с ипразидом и фенизином, мы установили, что он обладает несомненными преимуществами, отличаясь от первого значительно меньшей токсичностью, а от второго — большей эффективностью.

К преимуществам ниамида, полезным для лечения

шизофрении, следует отнести большую мягкость его действия по сравнению с имизином. Это дало возможность достигать антидепрессивного эффекта без одновременной стимуляции бреда, галлюцинаций и усиления возбуждения. При лечении имизином чаще приходилось уравнивать его активирующий эффект путем применения нейролептических средств, чем это имело место при лечении ниамидом. Вместе с тем малая токсичность препарата позволила применять его значительно дольше, в том числе у пожилых больных и у больных, у которых в прошлом были нарушения со стороны печени, чем это было, возможно, при лечении ипразидом. Очевидно, данные Юса о меньшей эффективности ниамида при лечении циркулярной депрессии в пределах маниакально-депрессивного психоза или циклотимии, подтверждаемые и нашими данными, объясняются более слабым активирующим эффектом препарата.

Методика лечения та же, что и при лечении другими стимуляторами. Начинают лечение с 75 мг, затем повышают дозы по 25 мг до 150—200 мг. Все, что говорилось в общей характеристике стимуляторов о необходимости индивидуального подбора доз, об опасности передозировок, в полной мере относится к лечению ниамидом. Следует отметить, что игнорирование авторами этих особенностей приводит к разноречивости в установлении оптимальных или максимальных доз. Так, Гальярди указывает на дозы в 75—100 мг, Паркер (Parker) на 50—75 мг, Улет и Гудрих рекомендуют повышать дозы до 200 мг, Хэквард — до 500 мг и т. д.

Интересную методику, согласующуюся с изложенной нами точкой зрения о «привыкании» к лечению, предлагает Хэквард. По его мнению, наиболее целесообразным методом лечения ниамидом является применение начальной дозы в 200 мг с последующим понижением ее после достижения антидепрессивного эффекта. По нашим данным, этот метод оправдан лишь в случаях затяжных эндогенных депрессий. При лечении больных с шизофренической депрессией такие ударные дозы связаны с опасностью усиления невыявленных галлюцинаторно-бредовых явлений.

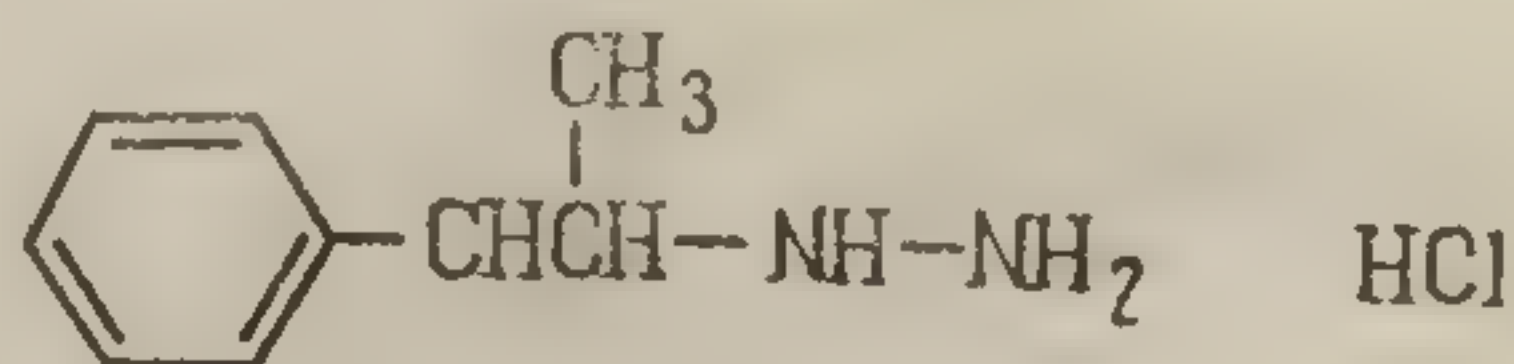
Продолжительность лечения зависит от состояния больных. Обычно антидепрессивный эффект наступает на 2—3-й неделе. Следует согласиться с мнением Юса о

том, что, если через 3—4 недели антидепрессивный эффект не выявится, лечение следует прекратить. По нашим наблюдениям, вопреки мнению Паркера, в этих случаях смена антидепрессанта или переход к комбинированной терапии нередко приводит к хорошим результатам.

Побочный эффект при лечении ниамидом очень незначительный: нерезкие колебания артериального давления, периодическая тахикардия, легкая лейкопения, бессонница, головокружения, сухость слизистых оболочек и др. Описание серьезных осложнений не приводится. Для предупреждения такого довольно частого явления, как бессонница, Хэквард предлагает давать всю дозу препарата в первой половине дня.

В процессе терапии ниамидом мы наблюдали некоторые случаи, когда лечение фенотиазинами после его применения вызывало заметную аллергически-вегетативную реакцию с общим тремором, чувством слабости, повышенной потливостью и рядом других вегетативных расстройств, что позволяло думать о вызываемой ниамидом сенсibilизации организма. Однако эти наблюдения пока единичны и нуждаются в дальнейшей клинической и лабораторной проверке.

Фенизин, катрон, фенипразин, катран, катрониазид, каводил, фенитразин, FB-516.



ФЕНИЗИН

β-фенилизопропил-гидразингидрохлорид.

Препарат является последним из рассматриваемых нами гидразинов — ингибиторов моноаминооксидазы. Как уже указывалось, синтезирование катрона было обусловлено стремлением добиться повышения антидепрессивного действия путем усиления тормозящего влияния препарата на моноаминооксидазу. По данным Казулло и Хорциа (Cazullo, Hortia) и др., фенизин действительно превосходит в несколько раз ипразид,

являя
аминс
Кл
больн
по св
ингиб
почти
Дайл
жант,
Чт
больн
дельн
(Gosi
лечен
четан
отмеч
состоя
шихся
Ме
отлич
менду
снижа
живан
амбул
в тече
мальн
Хо
макс
мальн
во вре
На
при п
Со
дуется
в ден
5—7 д
Эй
действ
По
парат
этому
Бер
случая
17 № за

являясь одним из наиболее сильных ингибиторов моноаминоксидазы.

Клиническое применение препарата для лечения больных в состоянии депрессии показало, однако, что по своей эффективности он значительно уступает другим ингибиторам моноаминооксидазы, о чем говорят все почти без исключения авторы (Хольт, Райт и Хекер, Дайли и Роде, Инглиш, Азима, Дурост, Клайн, Сарджант, Лундквист и многие другие).

Что касается применения препарата для лечения больных шизофренией, то на этот счет имеются лишь отдельные замечания. Так, Гозине, Бластон и Сондерс (Gosine, Bluestone, Saunders) получили результаты при лечении больных шизофренией фенизином только в сочетании с нейролептическими средствами, при этом они отмечают, что при добавлении фенизина улучшилось состояние у 16 из 19 больных, ранее безуспешно лечившихся только нейролептическими средствами.

Методика лечения у разных авторов существенно не отличается. Идестром и Кахан (Ideström и Kahan) рекомендуют в первую неделю 18—24 мг препарата в день, снижая в дальнейшем дозы до 12—15 мг, дозы поддерживающей терапии составляют 3—9 мг в день. При амбулаторном лечении они применяли 12—15 мг в день в течение 1—2 недель, затем продолжали лечение минимальной эффективной дозой от 3 недель до 17 месяцев.

Хольт и др. считают начальной дозой 6 мг в день, максимальной 12 мг, поддерживающей 6 мг и минимальной также 6 мг. Методика распределения этих доз во времени та же, что и при лечении фелазином.

Нарвестад (Narvestad) рекомендует дозы до 24 мг при продолжительности лечения до 134 дней.

Согласно инструкции ВНИХФИ, лечение рекомендуется начинать с 12 мг в день, повышая дозы до 24 мг в день. На этом уровне лечение проводится не более 5—7 дней, затем дозы снижают до 6—3 мг в день.

Эйд считает фенизин одним из наиболее быстродействующих ингибиторов моноаминооксидазы.

Побочные явления выражены нерезко, однако препарат все-таки влияет на функции печени и почек, поэтому применять его следует осторожно.

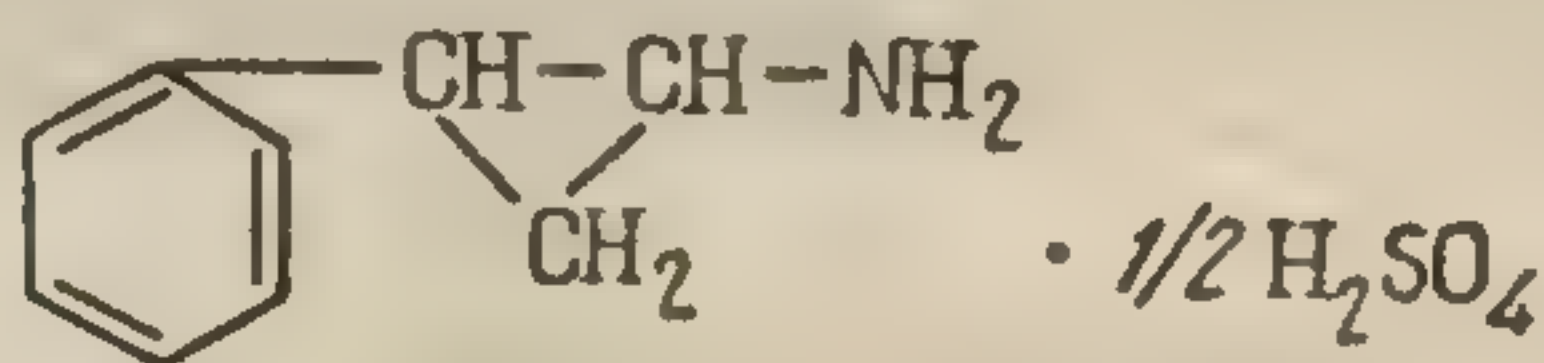
Берковиц, Ротман, Гринштейн и Слоан сообщают о случаях паренхиматозных гепатитов с холеостазом у

2 больных, получавших по 18 и 24 мг фенизина в день, которые закончились благополучно после отмены препарата и соответствующего лечения печеночными средствами. По данным Идестрома и Кахана, у 85 из 126 лечившихся больных отмечались такие нередко выраженные побочные явления, как бессонница, ортостатическая гипотензия, головные боли, диспное и др. У 13 больных имели место нарушения функции печени, причем один больной умер с клиническим диагнозом острого паренхиматозного гепатита.

Приведенные выше литературные данные и наш небольшой опыт, в основном подтверждающий их, позволяют следующим образом резюмировать сведения о фенизине. Препарат является слабым антидепрессантом, и вызываемый им побочный эффект таков, что не компенсируется преимуществами препарата, как антидепрессанта.

б) Негидразиновые производные

Трансамин, транилципромин, парнат, SKF-835



Трансамин

Транс-dl-2-фенилциклопропиламин сульфат.

Препарат является ингибитором моноаминооксидазы, но по своей структуре относится не к гидразинам, а сходен с амфетаминами. Очевидно, в силу этих особенностей химического строения и фармакологических свойств он сочетает в себе качества других описанных выше ингибиторов моноаминооксидазы с более быстрым, свойственным амфетаминам действием, проявляющимся обычно на протяжении первых 7—9 дней, и имеет небольшой побочный эффект. Фармакологические исследования трансамина показали, что он является одним из наиболее сильных ингибиторов моноаминоокси-

дазы, причем по сравнению с другими препаратами этой группы угнетение моноаминооксидазы отличается кратковременностью (около 12 часов), чем объясняют отсутствие токсического влияния на печень и других побочных явлений. По данным В. Я. Гринштейн, Н. С. Ратенберг и Т. Н. Морозовой, трансамин у лабораторных животных вызывал извращение действия резерпина: будучи введенным внутривенно за 3 часа до резерпина, он способствовал возникновению возбуждения вместо его снижения. В опытах по снижению токсического действия резерпина трансамин оказался в 10 раз сильнее ипразида.

Клиническое изучение препарата (Т. Н. Морозова) показало, что он оказался наиболее эффективным при нерезко выраженных депрессивных состояниях у больных циклотимией и маниакально-депрессивным психозом, причем в отличие от имизина его действие было более постепенным и слабым. При шизофрении с преобладанием депрессивных явлений результаты оказались худшими: наряду с уменьшением депрессии отмечалось нарастание возбуждения, усиление бреда, галлюцинаций и другой продуктивной симптоматики, что требовало комбинированного лечения с аминазином. Аналогичные данные получены Е. А. Бурдаковой, Н. А. Ведерниковой и Н. П. Корнилаевой. Наш опыт применения трансамина также свидетельствует о его ценности при лечении неглубоких депрессий, в том числе при шизофрении, особенно при астено-депрессивных, депрессивно-ипохондрических обострениях во время ремиссий и аналогичных состояний при простой и вяло текущей шизофрении при отсутствии иной продуктивной симптоматики. При лечении психотических депрессий (депрессивно-параноидная, циркулярная шизофрения) антидепрессивный эффект трансамина оказался ниже, чем у имизина и ипразида.

Как и у ряда других ингибиторов моноаминооксидазы, обращает на себя внимание преобладание стимулирующего действия трансамина над тимолептическим, что позволяет широко применять препарат, если учесть его безопасность, для активизирования вялых и апатичных больных. Мы успешно применяли препарат также для уменьшения нежелательных побочных явлений, вызываемых аминазином.

За рубежом трансамин (парнат) при лечении шизофрении применяется главным образом в комбинации со стелазинном, в США выпускается препарат парстелин, каждая таблетка которого содержит 10 мг парната и 1 мг стелазина. По данным Лурие и Сальцера (Lurie и Salzer), наилучший и быстрый эффект достигается при дозе 10 мг 3 раза в день, на которой и проводится лечение до наступления благоприятного эффекта. Переход к поддерживающей терапии должен производиться медленно во избежание обострений состояния. При применении парстелина расчет доз обоих препаратов производится из доз парната (т. е. 30 мг парната + 3 мг стелазина в день).

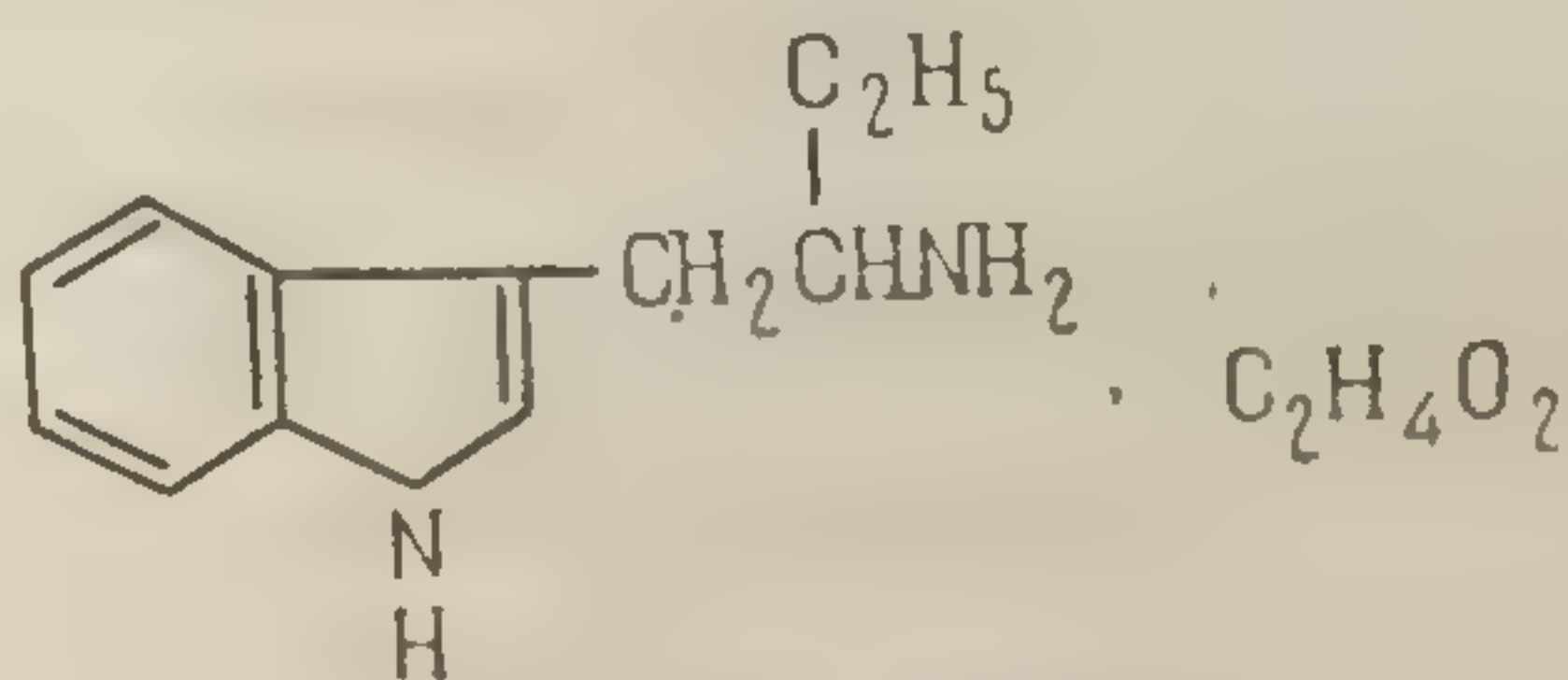
Лемер (Lemere) считает, что парнат является наилучшим по эффективности из ингибиторов моноаминоксидазы и благодаря безопасности может с успехом применяться в амбулаторной практике, особенно в комбинации со стелазинном. Он же отмечает целесообразность его применения при шизофрении. По данным Шиле (Schiele), комбинация парната (60 мг в день) и стелазина (6 мг в день) оказалась особенно эффективной у больных с «псевдоневротической» шизофренией. Фогт говорит об успешном лечении комбинацией парната (30 мг в день) и стелазина (40 мг в день) хронических апатических больных шизофренией, причем эти результаты оказались более высокими, чем лечение только стелазинном.

В противоположность ему, в работе, специально посвященной лечению таких же больных парнатом (20—30 мг в день) и стелазинном (2—30 мг в день) Буфало и Сандифер (Buffaloe, Sandifer) указывают, что данная комбинация не имела существенных преимуществ перед лечением только стелазинном.

Обычно применяют метод постепенного повышения доз на 5 мг в день. Т. Н. Морозова рекомендует увеличивать дозы по 5 мг в 3 дня, поскольку быстрое повышение доз вызывает обострение психотического состояния. Средними считаются дозы в 30 мг в день, которые в зависимости от тяжести депрессии могут быть увеличены до 50—60 мг в день. В тяжелых случаях мы применяли до 70 мг в день без существенных осложнений. В литературе имеются указания о максимальной дозе до 170 мг в день [Лессе (Lesse)].

Из побочных явлений описываются бессонница, снижение артериального давления, жалобы на слабость. В отдельных случаях при превышении индивидуально переносимых доз могут возникать гипоманиакальные состояния, состояния спутанности с яркими зрительными галлюцинациями (Е. А. Бурдакова и соавторы), которые подвергаются обратному развитию при снижении доз. Осложнений со стороны печени, почек, крови не описано.

Этриптамин, моназ



Этриптамин

α -этил-триптамин ацетат.

Препарат является самым последним из ингибиторов моноаминооксидазы, сообщения о котором начали появляться в литературе с 1961 г.

Его главное отличие от других ингибиторов моноаминооксидазы заключается в том, что он не является гидразином, а содержит в своей структуре индольное кольцо.

С этим обстоятельством связывают основные преимущества данного препарата. Его гипотензивное действие выражено значительно слабее, чем ипразида, трансамина, фенизина, ниамида и фенелзина. С другой стороны, отмечается его быстрое выведение из организма (24—48 часов), в результате чего значительно уменьшается опасность побочных явлений. Грейг, Сей и Фрейбургер (Greig, Seay, Freyburger), исследовавшие фармакологию этриптамина, установили, что он по целому ряду свойств превосходит фенизин, ипразид и ниамид, в частности, оказывая более сильное антидепрессивное действие, вызываемое введением резерпина мышам. По данным Грея (Gray), токсичность препарата на мышах оказалась незначительной. Изучение Клигманом (Klig-

тан) на здоровых людях в течение 6 месяцев с проведением различных лабораторных исследований также показало хорошую переносимость этриптамина.

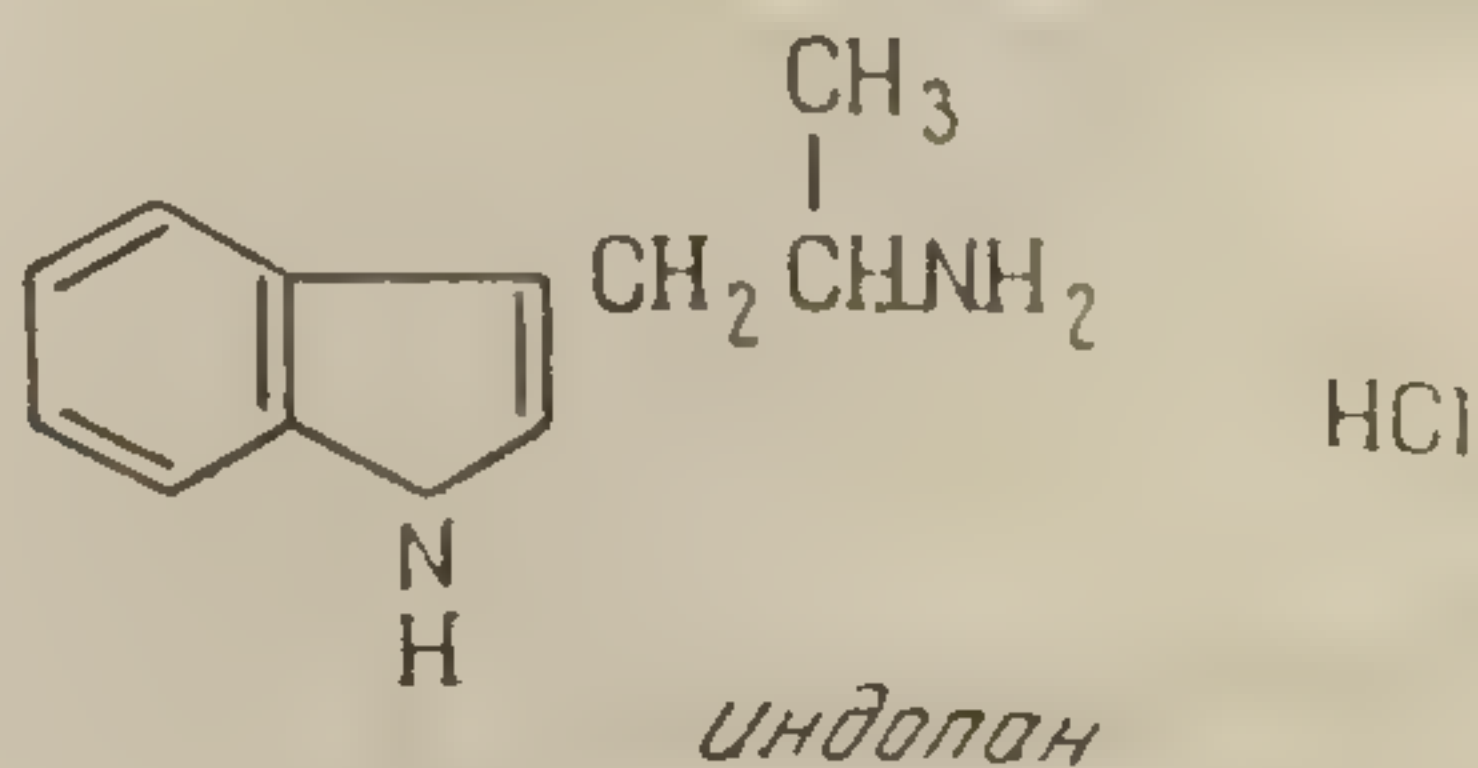
В последнее время появилось множество работ, посвященных весьма широкому диапазону действия препарата — 96% отличных результатов при гастритах и пептических язвах, осложненных депрессией [Хок (Hock)], грудной жабе [Мутер (Muether)].

Проводя лечение гериатрических больных в возрасте старше 80 лет, Кеслинг (Kiessling) получил в 76% случаев улучшения. Вместе с тем многие авторы отмечают, что его эффективность является наибольшей при нерезко выраженных депрессиях, тогда как при лечении тяжелых психотических депрессий он оказывает более слабое действие, уступая в этом отношении другим антидепрессантам, хотя и является практически безвредным. На этом основании Робье (Robie), основываясь на опыте лечения 76 больных, рекомендует при лечении психотических депрессий сочетать этриптамин с более сильнодействующими ингибиторами моноаминооксидазы.

Лечение проводится в дозах 50—75—100 мг в день. Некоторые побочные явления (потливость, раздражительность, неприятные сновидения, головокружения) наблюдались у больных, получавших более 75 мг в день.

В настоящее время в США этриптамин снят с производства на основании отдельных сообщений о его токсическом действии.

Индопан



α-метил-триптамин.

Препарат синтезирован во ВНИХФИ Н. Н. Суворовым и М. Н. Преображенской, его изучение проведено М. Д. Машковским и Т. К. Трубициной. Как показывает

химическая структура индопана, он, обладая, как и этриптамин, индольным кольцом, имеет боковую цепь, аналогичную фенамину, что обуславливает ряд сходных с фенамином эффектов. Так, при введении индопана отмечено изменение фоновой биоэлектрической активности у экспериментальных животных, свойственное фенамину, в виде частых колебаний низкой амплитуды, улучшение реакции усвоения световых колебаний, снижается порог реакции пробуждения. Вместе с тем, как на электроэнцефалограмме, так и при регистрации поведения лабораторных животных индопан обнаружил более сильное и продолжительное возбуждающее действие по сравнению с фенамином, причем вызываемое индопаном возбуждение развивается значительно медленнее. Также, как и фенамин, препарат обнаруживает симпатомиметическое действие, повышая артериальное давление и др.

Являясь одновременно и ингибитором моноаминооксидазы, индопан в отличие от фенамина не укорачивает действия барбитуратов, а, наоборот, как и остальные препараты этой группы, его удлиняет. Препарат уменьшает гипотермическое действие резерпина, усиливает судорожное действие триптамина.

Как показали данные Грейга и соавторов, П. Г. Жеребченко и Е. С. Головинской, индопан угнетает активность моноаминооксидазы. Однако М. Д. Машковский и Т. К. Трубицына доказали, что только этим механизмом нельзя объяснить стимулирующее действие препарата, так как, во-первых, ингибирование моноаминооксидазы кратковременно, а эффект действия индопана длится часами; во-вторых, фаза ингибирования моноаминооксидазы индопаном совпадала в эксперименте не со стимуляцией, а с фазой угнетения.

Как показало клиническое изучение индопана, проведенное в нашей клинике В. В. Громовой, особенностью клинического действия препарата оказалось заметное преобладание активирующего эффекта над антидепрессивным. Уступая по силе своего действия другим антидепрессантам, в том числе ингибиторам моноаминооксидазы, при лечении психотических депрессий индопан был с успехом применен в качестве стимулятора у таких больных шизофренией, состояние которых характеризовалось преобладанием заторможенности, вялости, апа-

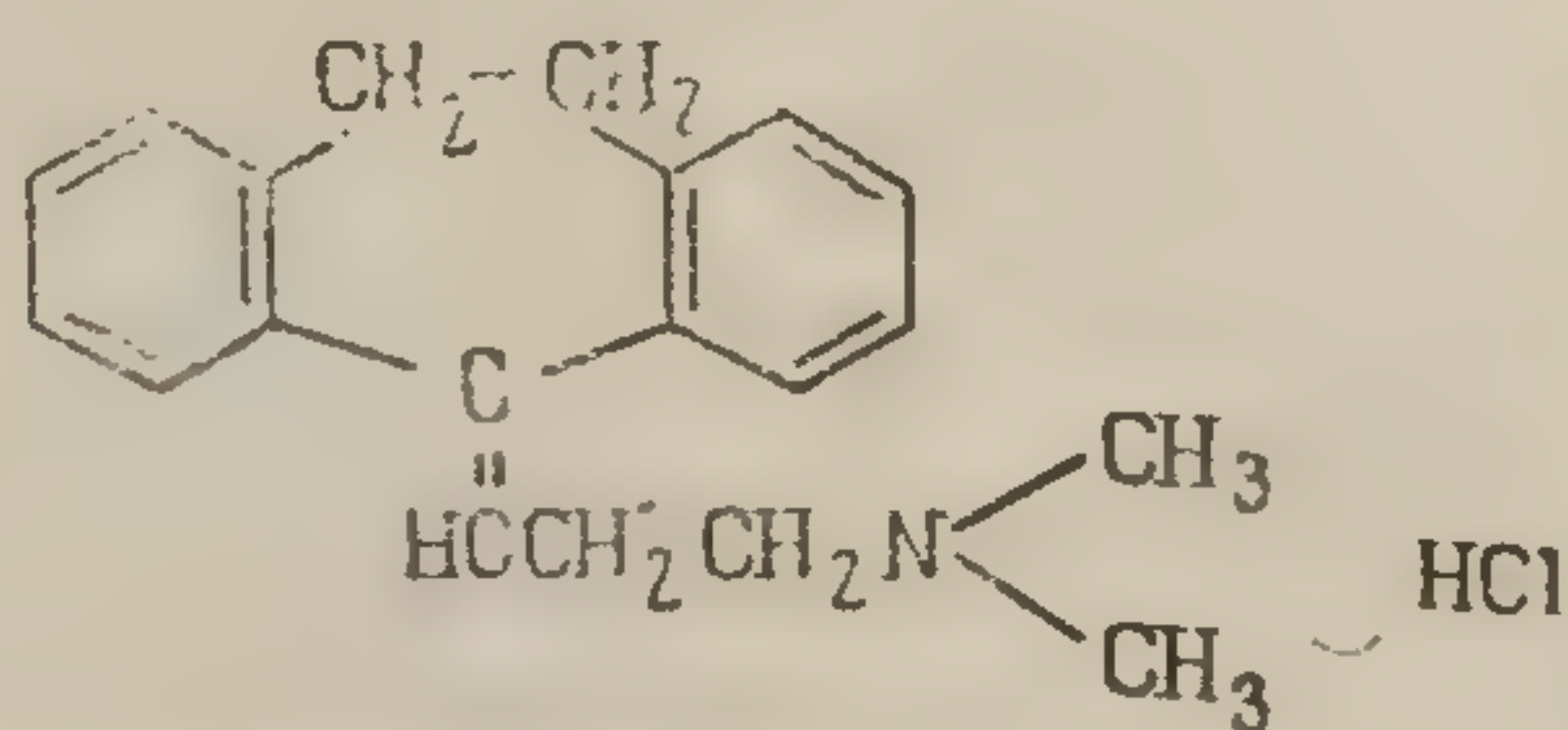
тичности. Особенно отчетливо терапевтический эффект обнаружился у больных с разными вариантами простой формы шизофрении, которые уже в первые недели лечения становились более активными, проявляли интерес к окружающему, улучшалось самочувствие, появлялись бодрость, желание читать, работать и т. п. В целом ряде случаев удавалось наблюдать уменьшение таких характерных нарушений мышления, как расплывчатость, несобранность, ощущения «пустоты в голове», которые до начала терапии индопаном были стойкими, не менялись при других видах терапии и расценивались в качестве необратимых проявлений шизофренического дефекта.

В состояниях кататонического ступора обнаружено растормаживающее действие индопана, причем у ряда больных при передозировках возникали состояния возбуждения, требовавшие отмены препарата и проведения аминазинотерапии.

Согласно инструкции ВНИХФИ, лечение следует начинать с 5—10 мг в день, постепенно увеличивая дозы в зависимости от состояния больных до 20 мг. Применение в клинике позволило пользоваться в отдельных случаях (у больных с простой формой шизофрении) до 25—30 мг. В числе побочных явлений указывается на возможность развития возбуждения, а также бессонницы, тремора, повышения артериального давления.

3. Производные амитриптилина

Амитриптилин, элавил, горизон, лароксил, саротен, триптанол



Амитриптилин

5-(3-диметиламинопропилиден)-добензо [a, d] (1,4)
-циклогептадиен гидрохлорид.

Как видно из формулы, строение амитриптилина весьма сходно с аминазином и имизином. Препарат является одним из новейших антидепрессивных средств и по своим фармакологическим свойствам, как и имизин, относится к группе веществ, не являющихся ингибиторами моноаминооксидазы.

Изучение фармакологических свойств амитриптилина показало, что он обладает сравнительно сильным антиконвульсивным действием, нерезким периферическим атропиноподобным действием и противосеротонинным эффектом, способен к адренергической блокаде, угнетает секрецию пищеварительных желез и имеет мощное антигистаминное действие. Интересно, что противосудорожное действие амитриптилина в эксперименте почти равно по своей силе действию дилантина и во много раз превосходит действие тридиона. Препарат удлиняет действие гексобарбиталовой анестезии. По сравнению с имизином, в основном обладающим теми же фармакологическими свойствами, амитриптилин имеет более сильное холинолитическое и антигистаминное действие.

Первые сообщения авторов о результатах лечения депрессивных состояний свидетельствуют о его хорошей эффективности и малой выраженности побочных явлений. Многие авторы говорят о его сходстве с имизином и в то же время указывают на преимущества амитриптилина. Так, Дунлоп на опыте лечения 120 больных на протяжении 15 месяцев считает, что амитриптилин является эффективным антидепрессантом как в амбулаторной, так и в больничной практике. Беннет (Bennet) в результате лечения 74 больных получил у 34 полное исчезновение депрессивных явлений (46%), причем у 15 из них были лучшие результаты, чем при предшествовавшем лечении другими антидепрессантами.

Ряд авторов указывает на преимущества амитриптилина при лечении шизофренических депрессий. Сондерс подчеркивает, что благодаря малому побочному эффекту и достаточной силе действия амитриптилин может успешно применяться для лечения хронических депрессий у больных шизофренией как в комбинации с нейролептическими средствами, так и самостоятельно. По его мнению, применение препарата дает наилучшие результаты (60—75%) по сравнению с другими методами лечения. Из других работ, посвященных лечению ами-

триптилином, следует особо остановиться на данных Фельдмана (Feldman), который использовал его для лечения 112 больных хронической шизофренией с целью повышения их активности и получил в 53% случаев значительное улучшение. Сопоставляя активизирующее действие амитриптилина с другими стимуляторами, автор считает, что оно аналогично имизину, более сильно, чем у аминазина и ипразида, и значительно превосходит действие других препаратов этой группы.

Что касается сравнительной оценки действия стимуляторов при лечении депрессий, то, по данным Эйда, амитриптилин также оказался наиболее эффективным. Располагая препараты по степени их эффективности на основании лечения 530 депрессивных больных, автор приводит следующие соотношения:

Улучшение:	
амитриптилин	32 %
фелазин	28 %
беназид	26 %
имизин	25 %
ниамид	24 %
Частичное улучшение:	
амитриптилин	48 %
имизин	48 %
беназид	34 %
фелазин	33 %
ниамид	31 %
Без улучшения:	
ниамид	45 %
фелазин	40 %
беназид	39 %
имизин	26 %
амитриптилин	21 %

Согласно нашим данным, амитриптилин является весьма эффективным средством, особенно для лечения резистентных случаев депрессий различного происхождения, в том числе при шизофрении, не поддававшихся длительной терапии другими антидепрессантами.

Методика лечения существенно не отличается от терапии имизином, большинство авторов предлагает начинать со 100—150 мг в день, в дальнейшем подбирая индивидуальную дозу, адекватную состоянию каждого больного. Минимальной дозой Эйд считает 75 мг, средней оптимальной — 150 мг в день. Беннет пользовался стандартной методикой, начиная с 25 мг 3 раза в день,

повышая дозы через 5 дней до 50 мг 3 раза в день. Для активирующего лечения больных шизофренией Фельдман пользовался более высокими дозами (до 250 мг в день), однако он не отмечает существенных преимуществ перед меньшими дозами (150—200 мг).

Терапевтический эффект обычно выявляется к 10—14-му дню лечения, иногда раньше. Большинство авторов подчеркивает необходимость длительного лечения в поддерживающих дозах для предупреждения рецидивов — не менее месяца после наступления улучшения (Эйд) или дольше. Дунлоп рекомендует в амбулаторной практике 6-месячную поддерживающую терапию. Побочные явления, как уже отмечалось, выражены сравнительно нерезко. Весьма показательны приведенные Эйдом следующие сравнительные данные.

Побочный эффект	Ами-трипти-лин, %	Ими-зин, %	Бена-зид, %	Фела-зин, %	Ниамид, %
Головные боли	6	15	12	12	10
Головокружения	20	36	40	42	3
Расстройства аккомодации	20	20	28	20	2
Сухость слизистых оболочек	60	42	36	40	4
Гипотензия	0	2	8	6	2
Эпигастральные боли	4	8	14	18	2
Запоры	60	40	10	30	3
Нарушение полового влечения	0	7	9	6	1
Слабость и утомляемость	20	34	37	30	9
Повышенная потливость	16	33	9	12	4
Мышечный тремор	6	9	0	0	0

Б. ПСИХОТОНИЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Рассматриваемые в этом разделе стимуляторы относятся к классу стимуляторов так же, как транквилизаторы относятся к нейролептическим средствам. Это означает, что они хотя и обладают явным антидепрессивным и стимулирующим эффектом, однако по силе и продолжительности своего действия значительно уступают «большим стимуляторам». К ним относится множество различных по химическому строению веществ, наиболее распространенными из которых являются амфетамины, меридил, пиридрол и деапол.

В отличие от сильнодействующих препаратов, которые часто обозначают как психические активаторы, энергизаторы, эту группу веществ называют психомоторными стимуляторами или психотонинами.

Не вдаваясь в терминологические споры, для удобства изложения их можно просто называть «малыми стимуляторами». Этим мы обозначим их основное свойство; меньшую глубину и продолжительность действия, а в связи с этим их меньшую эффективность при лечении психотических состояний и в первую очередь тяжелых психотических депрессий, в том числе и в пределах шизофрении.

В отличие от описанных выше «больших стимуляторов» эти вещества обладают рядом общих свойств. Они действуют значительно быстрее, как правило, вызывают бессонницу, снижают аппетит, ведут к повышению артериального давления. Оказываясь малоэффективными при лечении психотических состояний, они несколько лет назад получили широкое распространение в качестве стимуляторов при различных невротических депрессиях, астенических, астено-ипохондрических состояниях, которые нередко развиваются в непсихотическом периоде шизофрении (ремиссии, дефектные состояния, вялотекущая, «неврозоподобная» шизофрения и т. п.).

В последние годы появление ингибиторов моноаминооксидазы, тофранила и других препаратов, которые, кроме стимулирующего, обладают еще мощным антидепрессивным действием, значительно снизило интерес клиницистов к этой подгруппе, однако наше изложение современных методов лечения шизофрении теми группами средств было бы неполным без хотя бы краткой характеристики этих препаратов.

Сюда относятся амфетамины (фенамин, первитин), производные дефинилметана (пиридрол-мератран и меридил-риталин).

1. Производные амфетамина

Эта группа стимуляторов, часто обозначаемая как фенилалкиламины, по своим химическим и фармакологическим свойствам весьма близка к норадреналину и адреналину. Как указывает М. Д. Машковский, фенилалкиламины тесно связаны с ролью некоторых биоген-

ных аминов и ферментативных систем (пирокатехинамины, индолиталкиламины и др.) в возникновении и передаче возбуждения в центральной нервной системе.

По своим фармакологическим свойствам амфетамины обладают выраженным адреномиметическим свойством, вызывая расширение зрачков, сужение периферических сосудов, усиление сокращений сердечной мышцы, повышение артериального давления, учащение дыхания. Обладая стимулирующим действием, амфетамины усиливают процессы возбуждения, уменьшают чувство усталости, характеризуются пробуждающим действием, являясь в этом отношении антагонистами снотворных. На этом основании, а также потому, что на электроэнцефалограмме они вызывают реакцию пробуждения, их называют «пробуждающие амины». Кроме того, они обладают способностью улучшать настроение, а это, по видимому, связано с тем, что они обладают также тормозящим влиянием на моноаминооксидазу, способствуя тем самым увеличению концентрации в мозгу адреналина и норадреналина.

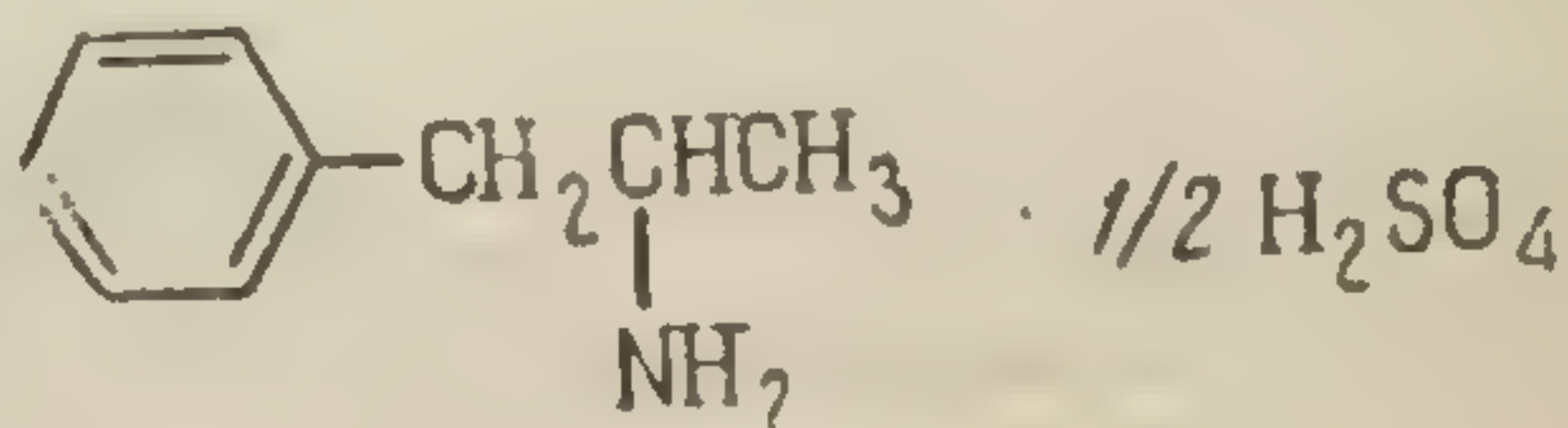
Следует отметить, что до последнего времени амфетамины имеют весьма широкое распространение за рубежом. Следуя рекламным рекомендациям многих фармакологических фирм, их пытались применять для лечения психозов, в том числе и шизофрении, чем нанесли немалый вред душевнобольным. Отдельные попытки такого рода лечения проводятся до последнего времени. Так, данные о попытке применения амфетамина при поддерживающей терапии шизофрении приводят Касей и Холистер (Casey, Hollister). У 520 хронических дефектных больных шизофренией они наряду с поддерживающими дозами аминазина 200—600 мг в день применяли различные активаторы и в том числе амфетамин по 60 мг в день. В числе прочих стимуляторов амфетамин обнаружил наихудшие результаты, отмечалось обострение состояния, нарастание враждебности, усиление бредовых идей и интеллектуальная дезорганизация.

Если в нашей стране лечение психически больных амфетаминами не проводится и их отпуск в аптеках производится с такими же ограничениями, как и наркотиков, то за рубежом, особенно в США, широко рекламируемая свободная торговля этими препаратами привела к появлению огромного числа лиц, страдающих

привыканием к амфетаминам, что начинает носить характер национального бедствия.

В связи со сказанным нет необходимости приводить подробные сведения о свойствах амфетаминов. Мы ограничимся лишь их перечислением.

1) Декстроамфетамин, декседрин, афатин, альбемал, амсустан, дадекс, декстен, диокурб, домафат, макситон, обеседрин, симпамин

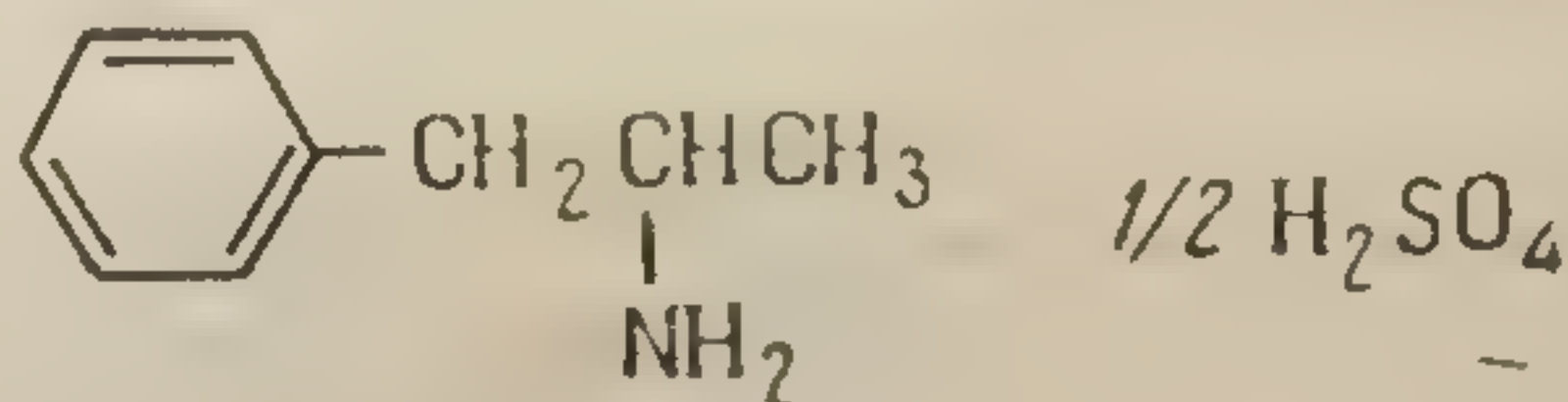


Декстроамфетамин

сульфат α-β-фенилизопропиламина.

Дневные дозы 5—15 мг в день.

2) Фенамин, безедрин, амфетамин, актедрон, адинан, аллоден, эластонон, изоатин, изомин, мекодрин, норэфедрин, артедрин, фенедрин, пропизамин, психедрин, психотон, симпатедрин, симпатин.



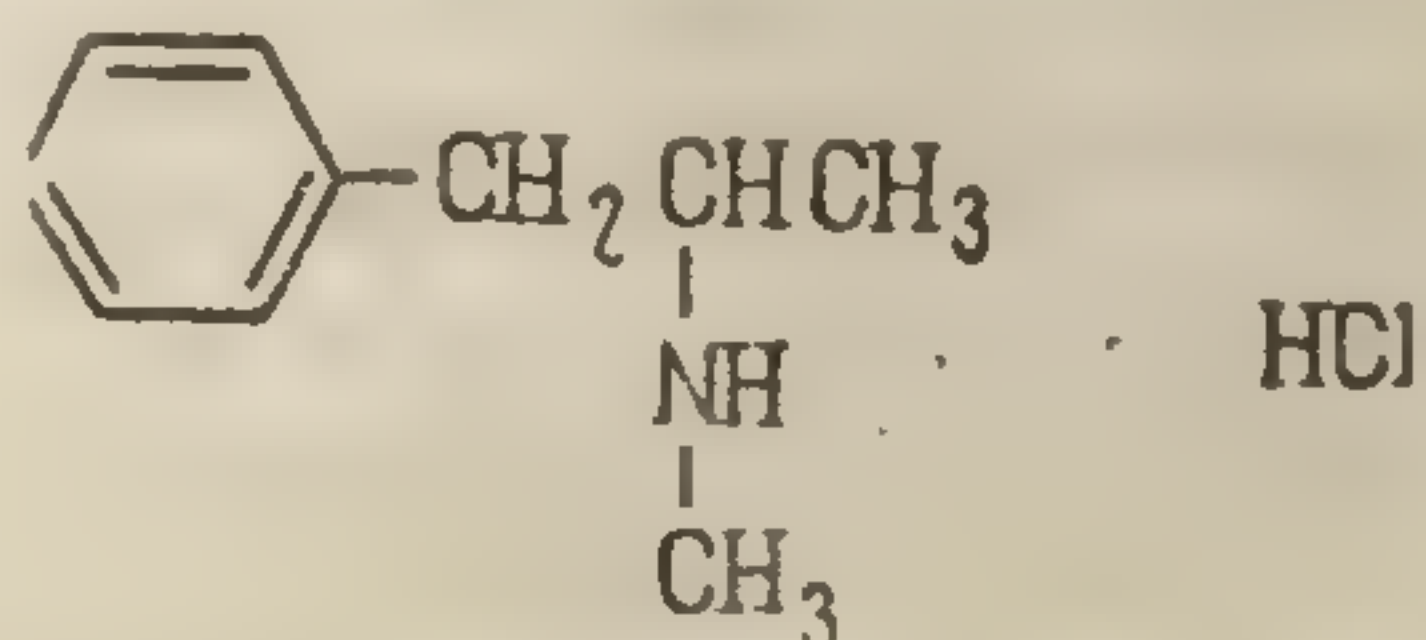
Фенамин

сульфат, dl-β-фенилизопропиламина.

Дневные дозы 10—20 мг.

Фенамин является одним из наиболее распространенных и известных в нашей стране амфетаминов. Обладает выраженным адреномиметическим действием. Влияние на центральную нервную систему характеризуется усилением процессов возбуждения, повышением работоспособности, отсутствием потребности в сне. Обладает пробуждающим действием в отношении сонливых, в связи с чем относится к «пробуждающим аминам».

3) Первитин, дезоксин, метамфетамин, одинекс, амфедроксин, дезоксиэфедрин, дезоксифед, дестрин, дексовал, доксефрин, эфроксин, геровит, гирупон, семоксидрин, изофен, метедрин, метилизомин, норитин, нейхергин, соксисмпатин, сондрокс, тонедрон

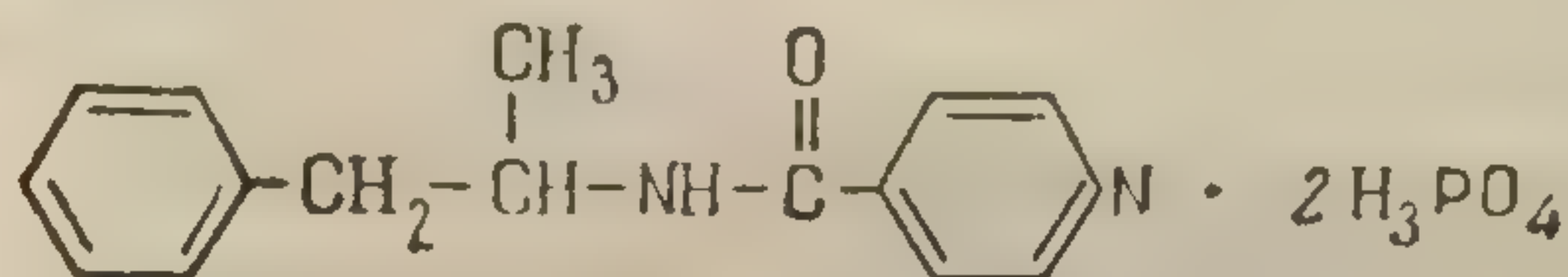


Первитин

хлоралгидрат α-2-метиламино-1-фенилпропана.

Сходен с фенамином, но обладает большей активностью и соответственно более выраженным побочным действием. Дневные дозы 3—6 мг.

4) Фенатин



Фенатин

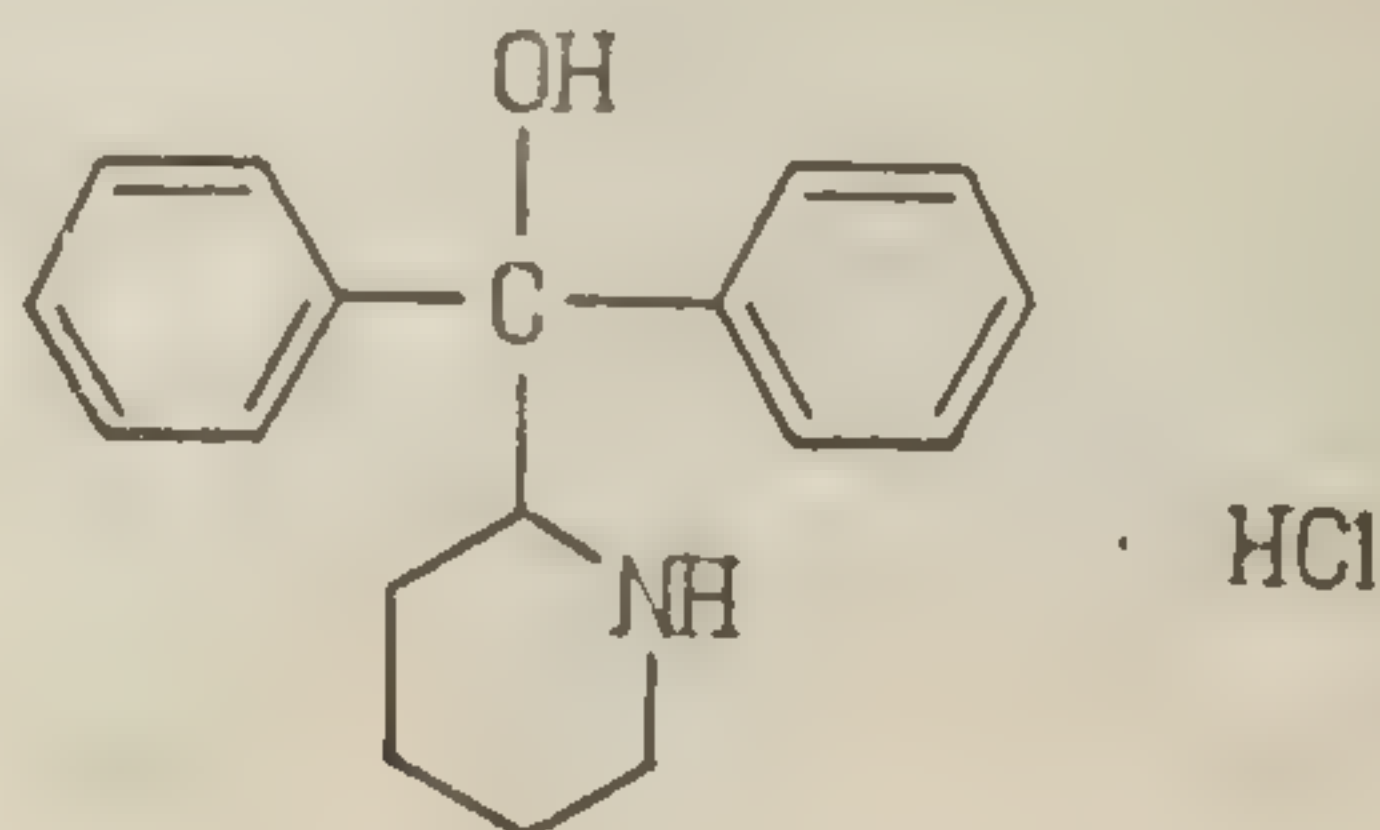
дифосфат β-фенилизопропиламида никотиновой кислоты.

От фенамина отличается менее выраженным стимулирующим действием и отсутствием гипертензивного влияния на артериальное давление. Суточная доза 200—600 мг.

2. Производные дифенилметана

Производные дифенилметана также принадлежат к широко распространенным, особенно за рубежом, «малым стимуляторам». Наиболее популярными из них являются пиридрол и меридил.

Пиридрол, мератран, пипрадол, лептидрол и др.



пиридрол

хлоралгидрат α-(2-пиперидил)-бензгидрола.

Пиридрол выпускается в СССР в виде порошков и таблеток по 1 и 2,5 мг.

По своим фармакологическим свойствам пиридрол весьма сходен с амфетаминами, однако весьма важным преимуществом является отсутствие влияния на периферические адренореактивные системы, благодаря чему отсутствуют такие нежелательные побочные явления, как повышение артериального давления и др. Действует пиридрол медленнее, но в то же время продолжительнее, чем амфетамин. Препарат оказывает слабое спазмолитическое действие. Его возбуждающее действие в эксперименте выражено весьма отчетливо. Заметно повышается двигательная активность лабораторных животных, значительно уменьшается, а часто и предотвращается седативный и снотворный эффект барбитуратов. Важным свойством является способность уменьшать потенцирующее действие аминазина, а также ослаблять адинамию, вызываемую производными фенатиазина.

На протяжении последних лет препарат применяли для лечения разного рода психотических и невротических состояний и в первую очередь депрессий, и к настоящему времени показания к применению пиридрол в психиатрической практике определено довольно точно. Они ограничиваются главным образом необходимостью вызывания стимулирующего действия при астенических состояниях разного генеза, а также для получения антидепрессивного эффекта при непсихотических формах депрессий. В связи с относительно большей безвредностью, чем амфетамины, пиридрол получил широкое распространение и применяется в клинике пограничных

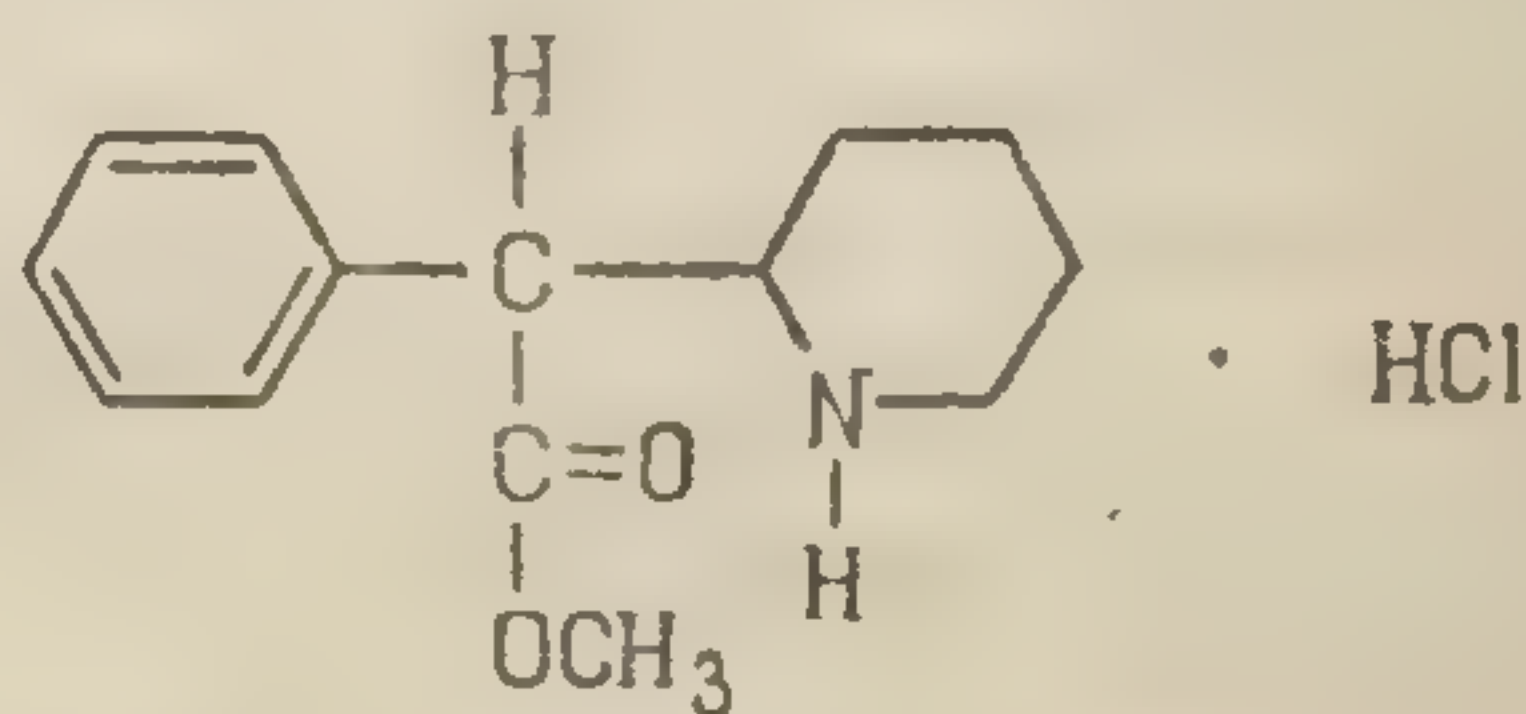
состояний. Определенное место занимает пиридрол при лечении шизофрении как легко действующее и антидепрессивное средство. Оказываясь безуспешным при лечении психотических депрессий, препарат оказывается достаточно эффективным при лечении астенических и депрессивных явлений во время ремиссий, при вялотекущей и некоторых вариантах простой формы шизофрении (Д. Д. Федотов, Н. Н. Станишевская, В. В. Бориневич, А. С. Тиганов и соавторы). Интересные электроэнцефалоскопические данные о влиянии пиридрола на различные варианты параноидной шизофрении приводит Н. Я. Беленькая.

По литературным данным и по опыту применения пиридрола в нашей стране, он, как и риталин, оказался наиболее ценным и безопасным стимулятором, который может в течение длительного времени применяться в диспансерных условиях для лечения таких симптомов шизофренического дефекта, как вялость, адинамичность, апато-абулические состояния. Помимо того, что пиридрол не вызывает побочных явлений, характерных для амфетамина, его ценность и безопасность при длительном применении во внебольничных условиях состоит еще и в том, что благодаря слабому стимулирующему действию в значительной мере уменьшается опасность обострений процесса, усиления бреда и галлюцинаций, как это нередко бывает при применении «больших стимуляторов» (имизин, ипразид и т. п.). Существенным недостатком пиридрола является опасность привыкания при длительном применении, хотя при шизофрении такие случаи бывают реже. Другой важной стороной применения пиридрола для лечения шизофрении являются его свойства корректировать побочные акинетические явления, возникающие при лечении фенотиазинами. Хорошие результаты достигаются также при лечении пиридролом депрессивных состояний, возникающих при лечении фенотиазинами и резерпином. Методика применения проста: начиная с 1 мг 3 раза в день дозы повышают до получения желаемого эффекта до 7—8 мг в день.

Несмотря на сказанное выше о положительных свойствах препарата, тем не менее следует помнить, что он является стимулятором и при длительном применении высоких доз возможно развитие тревоги, беспокойства, а иногда и возбуждения, проходящих после снижения доз.

Из других побочных явлений следует указать на тахикардию и бессонницу. Учитывая последнее обстоятельство, препарат рекомендуется назначать в первой половине дня, а в случае необходимости можно прибегать к назначению снотворных.

Меридил, центредрин, риталин, метилфенидат



Меридил

метил- α -фенил- α -2-пиперидилацетат гидрохлорид.

Фармакологические свойства меридила в основном те же, что и у пиридрола. Ряд авторов предполагает, что меридил действует не через симпатическую нервную систему, а скорее обладает непосредственным влиянием на корковые и подкорковые центры. Обладая стимулирующим влиянием на центральную нервную систему, сердечно-сосудистую систему и дыхание, он в то же время действует мягче, чем другие стимуляторы. По мнению исследователей, по силе действия меридил стоит между амфетаминами и кофеином [Котси (Koutsy) и др.], токсичность его не превышает токсичности кофеина.

В отношении клинического применения меридила можно ограничиться теми же замечаниями, которые были сделаны в отношении пиридрола. Следует, однако, отметить, что если психиатрическая литература настоящего времени в отношении прочих и «малых стимуляторов» весьма ограничена, то о меридиле пишут больше. Одни авторы утверждают о его безэффективности [Боудвин (Boudwin)], другие указывают на его преимущества при лечении алкогольных коматозных состояний (Кохен), послеоперационных депрессий (Робертс), паркинсонизма [Холидей и Натан (Holliday, Nathan)].

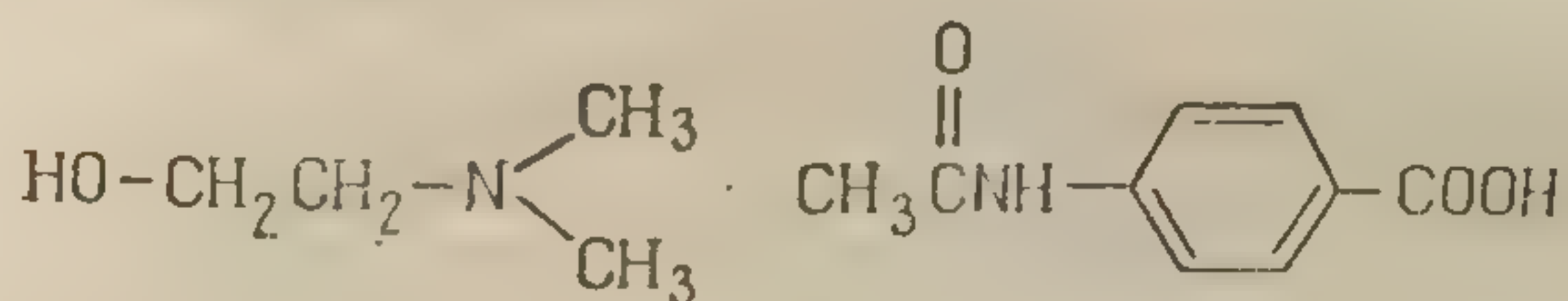
Что касается применения его при шизофрении, то на этот счет имеются отдельные, весьма противоречивые указания. Из отечественных следует указать работу

Л. И. Поляковой и Г. И. Бондаревой, получивших хорошие результаты при комбинации меридила с аминазином, который уменьшал побочное действие аминазина, способствовал уменьшению астено-депрессивных явлений во время ремиссий.

Согласно нашему опыту, меридил имеет те же показания, что и пиридрол, отличаясь от него менее выраженным стимулирующим эффектом. Дозы колеблются между 20 и 60 мг в день в зависимости от индивидуального реагирования больных и целей терапии. Из побочных явлений указывают на возможность анорексии, сердцебиений, головокружений, тошноты и бессонницы, которые быстро проходят при снижении доз. К меридилу возможно привыкание. В зарубежной литературе имеется множество сообщений о случаях привыкания при длительном применении высоких доз до 150—200 мг в день [Борг (Borg)] с выраженными явлениями абстиненции.

3. Деанол

Деанол, деанер



Деанол

2-диметиламиноэтанол, соль *o*-ацетоамидобензойной кислоты.

Из фармакологических особенностей этого сравнительно нового стимулятора известно, что он обладает свойством проникать через гематоэнцефалический барьер, превращаясь внутри клеток в ацетилхолин [Пфейфер, Женни (Pfeiffer, Jenny)] и частично замещая холин. По данным Броуна и Ганглофа (Brown, Gungloff), он блокирует взаимосвязь между ретикулярной субстанцией и гипокампусом. Являясь стимулятором центральной нервной системы, он отличается как от ингибиторов моноаминоксидазы, так и от амфетаминов.

Клиническое изучение препарата началось с 1957 г. Обнаружилось, что его антидепрессивное действие оказалось значительно более слабым, чем у других стимуляторов. При тяжелых эндогенных и психотических депрессиях он оказался малоэффективным. В то же время его стимулирующее действие при невротических депрессивных состояниях, при лечении нетяжелых депрессий в детском возрасте обнаружило хорошую эффективность при сравнительной мягкости действия и отсутствии побочных явлений. Действие деанола сравнивают с действием гормонов или витаминов. По данным Мориарти и Мебана (Moriarti и Mebane), очень хорошие результаты были достигнуты при лечении легких депрессий, состояний тревоги в пределах «психоневрозов».

В работах, посвященных его эффективности при шизофрении, сразу же было обращено внимание на целесообразность его использования в качестве стимулятора при лечении апатических, заторможенных депрессивных больных. Как указывают Пеннингтон (Pennington), Портнов, Ардис и Любах (Portnow, Ardis, Lubach), занимавшиеся лечением таких больных, постепенно возникают уменьшение апатии, замкнутости, повышение активности, способности интересоваться окружающим, участвовать в трудовых процессах. Вместе с тем имеет место благоприятное влияние деанола и на депрессивные компоненты статуса этих больных, уменьшение ипохондрических высказываний и тому подобной непсихотической симптоматики.

Интересным является наблюдение Пеннингтон, которая считает деанол хорошим средством, способствующим уменьшению сонливости, вызываемой фенотиазинами.

При лечении дозы обычно постепенно увеличивают с 25 мг до получения стимулирующего эффекта. Максимальная доза 400 мг в день, однако, по мнению некоторых исследователей, дозы выше 200 мг не имеют существенных преимуществ. Подчеркивается необходимость длительного лечения до 9 месяцев.

В числе побочных явлений отмечается бессонница (надо избегать давать препарат перед сном), отдельные мышечные подергивания конечностей, чувство беспокойства, транзиторный лейкоцитоз. Все эти явления проходили при снижении доз.

Авербу
Авруц
шизо
клини
Авруц
обост
В кн
псих
Авруц
носта
лино
хнат
Авруц
ноид
Вопр
псих
Авруц
щей
шизо
вания
Авруц
ника
содер
чески
Авруц
боль
боле
Авруц
на).
Авруц
вия
Вопр
Авруц
изво
М.,
Авруц
сред
сезд
стр.
Авруц
невр

ЛИТЕРАТУРА

а) Отечественная

- Авербух Е. С. Депрессивные состояния. Л., 1962.
- Авруцкий Г. Я. О клинике ремиссий и особенностях течения шизофрении с преобладанием бредовых явлений. В кн.: Вопросы клиники и лечения шизофрении. М., 1957, 1.
- Авруцкий Г. Я. Некоторые вопросы лечения и профилактики обострений при различных вариантах ремиссий шизофрении. В кн.: Актуальные проблемы психоневрологической помощи и психопрофилактики. Ставрополь, 1957, стр. 356.
- Авруцкий Г. Я. Сравнительные данные о клинических особенностях ремиссий, возникающих при лечении шизофрении инсулином и аминазином. В кн.: Третий съезд невропатологов и психиатров УССР. Харьков, 1959, стр. 233.
- Авруцкий Г. Я. К вопросу о клинических особенностях параноидной шизофрении в связи с лечением инсулином. В кн.: Вопросы клиники невропсихических заболеваний и организации психоневрологической помощи. Тамбов, 1959, стр. 55—65.
- Авруцкий Г. Я. Вопросы прогноза при периодически протекающей шизофрении. В кн.: Вопросы клиники, лечения, патогенеза шизофрении и психических нарушений при сосудистых заболеваниях. М., 1960, стр. 11.
- Авруцкий Г. Я. Вопросы клиники и профилактики рецидивов, возникающих при лечении шизофрении аминазином. В кн.: Краткое содержание научных работ по профилактике нервных и психических заболеваний. Л., 1961, стр. 5.
- Авруцкий Г. Я. Лечение имизинотом (тофранилом) психических больных. В кн.: Современные методы лечения психических заболеваний. М., 1961, стр. 29.
- Авруцкий Г. Я. К вопросу об эффективности тофранила (имизина). Журнал невропатологии и психиатрии, 1962, 2, 197.
- Авруцкий Г. Я. О некоторых неблагоприятных сторонах действия аминазина на симптоматику и течение шизофрении. В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1962, стр. 86—101.
- Авруцкий Г. Я. О новом классе нейролептических средств производных бутирофенона. В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1962, стр. 363—372.
- Авруцкий Г. Я. О клинической дифференциации современных средств лечения шизофрении. В кн.: Четвертый Всесоюзный съезд невропатологов и психиатров (тезисы докладов). М., 1963, стр. 7—8.
- Авруцкий Г. Я. Лечение шизофрении галоперидолом. Журнал невропатологии и психиатрии. М., 1963, 3, стр. 418—423.

- Авруцкий Г. Я. и Гурович И. Я. Некоторые вопросы применения стелазина в клинике шизофрении. В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1962, стр. 199—210.
- Авруцкий Г. Я., Гурович И. Я. и Александровский Ю. А. Лечение шизофрении галоанизоном (20—28 МД). Журнал невропатологии и психиатрии, 1963, 3, стр. 87—91.
- Александрова А. П., Иванцова Е. Ю., Кулакова А. М. Лечение больных шизофренией с затяжным и неблагоприятным течением инсулином в сочетании с аминазином. В сб.: Вопросы клиники, патогенеза и лечения шизофрении. М., 1958, стр. 349.
- Александровский Ю. А., Бориневич В. В., Щирна М. Г. Современные психофармакологические средства. В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1962, стр. 377—382.
- Алексанянц Р. А. О некоторых особенностях клиники и нарушений высшей нервной деятельности при простой форме шизофрении. В кн.: Вопросы клиники, патогенеза и лечения шизофрении. 1957, стр. 32.
- Алексанянц Р. А. Сравнительные данные об эффективности терапии аминазином и инсулином больных с различными формами шизофрении с затяжным течением. Журнал невропатологии и психиатрии, 1959, 2, стр. 167.
- Амбрумова А. Г. Влияние различных методов лечения на течение шизофрении по данным катамнеза. В кн.: Вопросы лечения шизофрении в патофизиологическом освещении. Харьков, 1958, стр. 333.
- Амбрумова А. Г. Течение шизофрении по данным отдаленного катамнеза. Автореферат докт. дисс. М., 1962.
- Амбрумова А. Г. и Целибеев Б. А. К вопросу о применении мепротана (андаксина) в психиатрической клинике. В кн.: Современные методы лечения психических заболеваний (тезисы докладов). М., 1961, 126.
- Андреев А. Л. О лечении психических заболеваний серпазилем. Журнал невропатологии и психиатрии, 1956, 4, стр. 294.
- Артищева А. Р. Купирование аминазином состояний возбуждения у больных шизофренией. В кн.: Вопросы клиники, патогенеза и лечения психических заболеваний. М., 1960, стр. 229.
- Бамдас Б. С. О применении диазила (амизила) при вялотекущей шизофрении и пограничных состояниях. Журнал невропатологии и психиатрии, 1960, 8, 1042.
- Баншиков В. М. Краткий обзор исследований по вопросам шизофрении. В кн.: Вопросы клиники, патогенеза и лечения шизофрении. М., 1958, стр. 5.
- Баншиков В. М., Голодец Р. Г., Жислин С. Г. и Равкин И. Г. К клинике, патогенезу и терапии хронических форм шизофрении. Методическое письмо, 1957.
- Баншиков В. М., Невзорова Т. А., Орбачевская В. Д. Клиника и лечение судорожных осложнений, возникающих в процессе лечебного применения аминазина и его комбинаций с другими средствами. В кн.: Терапия психических заболеваний. М., 1962, стр. 163.
- Баншиков В. М., Невзорова Т. А., Орловская Е. С., Романова И. С. Поддерживающая терапия нейролептическими средствами больных различными психическими заболева-

- ниями по данным клиники и диспансера. В кн.: Терапия психических заболеваний. М., 1962, стр. 148.
- Банщиков В. М., Юмашева Ю. С., Гальперина Р. Е., Молчанов Г. М. Лечение больных шизофренией стелазинном. В кн.: Терапия психических заболеваний. М., 1962, стр. 53.
- Банщиков В. М. и Столяров Г. В. Серотонин и его роль при психических заболеваниях. Журнал невропатологии и психиатрии, 1961, 6, стр. 934.
- Барков Н. К., Вихляев Ю. И., Харкевич Д. А. Влияние некоторых производных фенотиазина на действие курарепоподобных, наркотических и анальгетических веществ. В кн.: Новые данные по фармакологии и клинике производных фенотиазинового ряда. М., 1958, стр. 67.
- Беленькая Н. Я. Электроэнцефалоскопические исследования больных при применении мератрана. Журнал невропатологии и психиатрии, 1960, 2, 224.
- Беленькая Н. Я. Результаты электроэнцефалоскопических исследований больных параноидной формой шизофрении с применением нейролептиков и нейротоников. В кн.: Проблемы шизофрении, неврозов, реактивных состояний и организация психиатрической помощи. М., 1961, стр. 208.
- Бревнова Г. А., Светлакова Н. Ф., Смагин И. Н., Янковский А. Е. Сравнительная оценка эффективности аминазина и резерпина при некоторых психических заболеваниях. В кн.: Вопросы клиники, патогенеза и лечения психических заболеваний. М., 1960, стр. 217.
- Бурдакова А. Е., Ведерникова Н. А., Корнилаева Н. П. О антидепрессивном действии трансамина. Журнал невропатологии и психиатрии, 1962, 12, 1813.
- Вертоградова О. П. Некоторые особенности ремиссий при лечении нейролептическими средствами больных шизофренией с синдромом вербального галлюциноза. В кн.: Проблемы шизофрении, неврозов, реактивных состояний и организация психиатрической помощи. М., 1960, стр. 172.
- Вертоградова О. П. К вопросу о течении и прогностических критериях некоторых форм шизофрении в связи с лечением аминазином. В кн.: Современные методы лечения психических заболеваний (тезисы докладов). М., 1962, стр. 143.
- Вертоградова О. П. Течение шизофрении с синдромом вербального галлюциноза при лечении аминазином. В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1962, стр. 110—119.
- Вертоградова О. П., Гофман З. Я., Курапова Г. М., Титаева М. А. Лечение больных шизофренией стелазинном (клинико-электроэнцефалографическое исследование). В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1962, стр. 175—199.
- Вихляев Ю. И. К фармакологии мепазина. Фармакология и токсикология, 1958, 1, 28.
- Вихляев Ю. И. Зависимость между химическим строением и фармакологическим действием в ряду некоторых аминопроизводных фенотиазина. В кн.: Новые данные по фармакологии и клинике производных фенотиазина. М., 1958, стр. 27.
- Вихляев Ю. И., Любимов Б. И. Психофармакологические средства депримирующего типа. Вестник АМН СССР, 1961, 10, 78.

- Воронин Л. Г., Толмасская Э. С., Гусельникова К. Г. и Гусельникова В. И. Электрофизиологическое изучение механизма действия аминазина. Журнал невропатологии и психиатрии, 1961, 2, 208.
- Галенко В. Е. Лечение аминазином шизофрении и других психических заболеваний с затяжным течением. В кн.: Вопросы лечения шизофрении в патофизиологическом освещении. Харьков, 1958, стр. 225.
- Галенко В. Е. и Кузнецов О. Н. О применении этаперазина при лечении шизофрении. Журнал невропатологии и психиатрии, 1963, 1, стр. 80—86.
- Галенко В. Е. и Наджаров Р. А. Лечение имизином (тофранилом) депрессивных состояний. Журнал невропатологии и психиатрии, 1961, 2, стр. 183.
- Галенко В. Е. и Наджаров Р. А. Опыт лечения депрессивных состояний ипразидом (марсилидом). Журнал невропатологии и психиатрии, 1961, 7, стр. 1099.
- Галенко В. Е., Осберг И. Ю. и Азбукина В. Д. Аминазин в психиатрической клинике. Журнал невропатологии и психиатрии, 1956, 2, стр. 162.
- Галенко В. Е. и Хадаба А. И. Опыт применения серпазила при шизофрении. В кн.: Актуальные проблемы психиатрии. М., 1959, стр. 327.
- Гамбург А. Л., Денисова А. М., Логутов Г. Ф., Хорева Г. Д. Опыт аминазинотерапии шизофрении. В кн.: Вопросы клиники, патогенеза и лечения психических заболеваний. М., 1960, стр. 202.
- Голодец Р. Г. Применение амизила (диазила) при лечении астенических состояний, развивающихся под влиянием некоторых профессиональных факторов. В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1962, стр. 297—308.
- Гольденберг М. А. О возникновении маниакального синдрома в связи с лечением тофранилом. Журнал невропатологии и психиатрии, 1962, 2, 210.
- Грацианский А. А. О больных шизофренией, резистентных к аминазинотерапии. Журнал невропатологии и психиатрии, 1959, 2, стр. 172.
- Гринштейн В. Я., Ратенберг Н. С., Морозова Т. Н. Данные экспериментального и клинического изучения нового ингибитора моноаминооксидазы — трансамина. Журнал невропатологии и психиатрии, 1962, 12, стр. 1806.
- Деменкова О. Е., Пескова М. В. Опыт лечения резерпином больных шизофренией. В кн.: Вопросы клиники, патогенеза и лечения психических заболеваний. М., 1960, стр. 222.
- Демидова Л. П. Соматические изменения у психически больных при лечении аминазином. Журнал невропатологии и психиатрии, 1956, 2, стр. 172.
- Денисенко П. П. Предупреждение и лечение холинолитиками экспериментальных гиперкинезов. Фармакология и токсикология, 1962, 5, 519—529.
- Диковицкий А. А. Сравнительная характеристика терапевтической эффективности и механизмов действия инсулиновой, судорожной и аминазиновой терапии. В кн.: Научные работы врачей психоневрологических учреждений РСФСР. М., 1958, стр. 33.

Дмитрий
В кн.:
(тезисы)
Добржан
дом. Ж
Добржан
депресс
рии. 19
Егоров
(рекурр
гии. М.
Елгзин
шизофр
рии, 19
Ефимен
сивным
1962, 2
Жарико
нии в
гии и
Жислин
Жислин
никнов
Жислин
тяжны
Вопро
стр. 17
Жислин
чения)
Жислин
стояни
средст
забол
Жислин
мых п
психи
Жислин
при л
Вопро
Зак Н.
нейро
Ганну
1494.
Закусо
высш
Закусо
логи
Зелева
куля
нал
Зелева
шизо
забо

- Дмитриева И. В. К вопросу о показаниях к применению аминазина при депрессивных состояниях различной природы. В кн.: Современные методы лечения психических заболеваний (тезисы докладов). М., 1961, стр. 91.
- Добржанская А. К. Терапия депрессивных состояний ипразидом. Журнал невропатологии и психиатрии, 1959, 12, 1485.
- Добржанская А. К., Смирнова М. Л. Лечение тофранилом депрессивных состояний. Журнал невропатологии и психиатрии. 1962, 2, 207.
- Егоров В. А. О влиянии аминазина на течение периодической (рекуррентной) шизофрении. В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1962, стр. 101—110.
- Елгзина Л. М. О результатах лечения параноидной формы шизофрении аминазином. Журнал невропатологии и психиатрии, 1957, 8, 1015.
- Ефименко В. Л. Опыт лечения тофранилом больных с депрессивными состояниями. Журнал невропатологии и психиатрии, 1962, 2, 202.
- Жариков Н. М. Клинические особенности ремиссий при шизофрении в отдаленном периоде заболевания. Журнал невропатологии и психиатрии, 1960, 4, 469.
- Жислин С. Г. Об острых параноидах. М., 1940.
- Жислин С. Г. Роль возрастного и соматогенного фактора в возникновении и течении некоторых форм психозов. М., 1956.
- Жислин С. Г. К клинической дифференциации и патогенезу тяжелых форм шизофрении с неблагоприятным течением. В кн.: Вопросы клиники, патогенеза и лечения шизофрении. М., 1959, стр. 172.
- Жислин С. Г. О течении шизофрении (показатели и факторы течения). Журнал невропатологии и психиатрии, 1960, 4, стр. 474.
- Жислин С. Г. Вопросы клиники и диагностики депрессивных состояний в свете опыта терапии современными лечебными средствами. В кн.: Современные методы лечения психических заболеваний. М., 1961, стр. 59.
- Жислин С. Г. О некоторых клинических зависимостях, наблюдаемых при лечении нейролептиками. Журнал невропатологии и психиатрии, 1962, 2, стр. 161.
- Жислин С. Г. Об изменениях в течении и симптоматике психозов при лечении современными психотропными средствами. В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1962, стр. 73—86.
- Зак Н. Н. К вопросу об организации поддерживающей терапии нейролептическими средствами по опыту больницы имени Ганнушкина. Журнал невропатологии и психиатрии, 1959, 12, 1494.
- Закусов В. В. Новые психофармакологические средства. Журнал высшей нервной деятельности, 1963.
- Закусов В. В. О некоторых антагонистах серотонина. Фармакология и токсикология, 1963, 2, 131—138.
- Зелева М. С. Клинические особенности ремиссий у больных циркулярной формой шизофрении при лечении аминазином. Журнал невропатологии и психиатрии, 1961, 4, 581.
- Зелева М. С. Лечение тофранилом больных циркулярной формой шизофрении. В кн.: Современные методы лечения психических заболеваний. М., 1961, стр. 64.

- Зелова М. С. Клинические особенности течения периодических депрессивно-бредовых приступов у больных шизофренией при лечении их нозинамом (левомепромазином). В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1962, стр. 230—240.
- Зелова М. С. и Цуцульковская М. Я. О клинических показаниях к лечению нейролептическими средствами больных шизофренией после выписки из стационара. В кн.: Современные методы лечения психических больных. М., 1961, стр. 37.
- Зеневич Г. В. О ремиссиях больных шизофренией после лечения нейролептическими средствами и поддерживающей терапии. Журнал невропатологии и психиатрии, 1961, 11, 1728.
- Ильинский Ю. А. и Куликов Л. С. Об иммунологической реактивности психически больных в процессе лечения аминазином, инсулином и др. Журнал невропатологии и психиатрии, 1959, 2, стр. 156.
- Ильюченко Р. Ю. Влияние ипразида на биоэлектрическую активность мозга. Журнал невропатологии и психиатрии, 1959, 8, 972.
- Ильюченко Р. Ю. Сравнительное изучение влияния аминазина и пропазила на биоэлектрическую активность мозга. Журнал невропатологии и психиатрии, 1960, 2, стр. 202.
- Инструкция Министерства здравоохранения СССР по лечению аминазином психически больных. М., 1959.
- Каминский С. Д. и Савчук В. И. О действии аминазина на высшую нервную деятельность собак. Журнал невропатологии и психиатрии, 1956, 2, стр. 104.
- Каневская Ф. О., Тарасов Г. К. и Цуцульковская М. Я. Катамнестическое изучение в психоневрологическом диспансере больных шизофренией, леченных аминазином. Журнал невропатологии и психиатрии, 1958, 5, 616.
- Каневская Ф. А., Тарасов Г. К. и Цуцульковская М. Я. Поддерживающая терапия нейролептическими препаратами в условиях психоневрологического диспансера. Журнал невропатологии и психиатрии, 1960, 2, 242.
- Каубиш В. К. Опыт применения труксала при лечении психически больных. Журнал невропатологии и психиатрии, 1961, 6, 881.
- Квирикадзе В. В. и Менделева М. А. К вопросу об антибактериальном действии аминазина. Журнал невропатологии и психиатрии, 1959, 5, 575.
- Кербиков О. В. Острая шизофрения. М., 1949.
- Кербиков О. В. Лекция по психиатрии. М., 1955.
- Кербиков О. В. Иммунологическая реактивность при шизофрении и влияние на нее современных лечебных средств. Вестник АМН СССР, 1962, 1, 36.
- Климушева Т. А. Наставление по применению мепротана (андаксина) в психиатрическом стационаре. В кн.: Современные методы лечения психических заболеваний. М., 1961, стр. 50.
- Коркина М. В., Народицкая В. Ф. и Стрельцова З. Г. Результаты клинического исследования мепротана. Журнал невропатологии и психиатрии, 1961, 6, 886.
- Красик Е. Д., Левит В. Г., Смулевич А. Б. Внебольничная поддерживающая и купирующая терапия больных шизофренией нейролептическими средствами. Рязань, 1961.

- Крыжановская В. В. Лечение маниакально депрессивного психоза аминазином и тофранилом. В кн.: Современные методы лечения психических заболеваний. М., 1961, стр. 67.
- Кузнецов О. Н. Применение этаперазина при лечении периодической шизофрении. В кн.: Вопросы психофармакологии, М., 1962, стр. 165—175.
- Куликов Л. С. Иммунологическая реактивность больных шизофренией при лечении инсулином и нейролептическими средствами. Журнал невропатологии и психиатрии, 1962, 2, 201.
- Курашов С. В. О бредовой форме шизофрении. В кн.: Труды Всесоюзной научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения С. С. Корсакова. М., 1955, стр. 152.
- Курапова Г. М. Опыт применения аминазина в сочетании с резерпином больным шизофренией с затяжным неблагоприятным течением. В кн.: Проблемы шизофрении, неврозов, реактивных состояний и организация психиатрической помощи. М., 1961, стр. 178.
- Курапова Г. М. Лечение больных шизофренией этаперазином. В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1962, стр. 158—165.
- Кутин В. П. Лечение больных шизофренией длительным непрерывным сном с одновременным применением аминазина. Журнал невропатологии и психиатрии, 1961, 2, 228.
- Ландо Л. И. Влияние плежисила на некоторые биохимические и морфологические показатели крови у собак (предварительное сообщение). Журнал невропатологии и психиатрии, 1961, 6, 902.
- Лапин И. П., Хаунина Р. А., Щелкунов Е. Л. Влияние тофранила на эффекты адреналина, норадреналина и фенамина. Журнал невропатологии и психиатрии, 1962, 2, 183.
- Левит В. Г. К вопросу об организации поддерживающей терапии нейролептическими средствами. Журнал невропатологии и психиатрии, 1958, 5, 625.
- Левит В. Г. О поддерживающем и купирующем лечении шизофрении нейролептическими средствами. Журнал невропатологии и психиатрии, 1960, 5, 602.
- Лейбович Ф. А. Изменения биоэлектрической мозаики коры головного мозга у депрессивных больных в процессе лечения ипразидом. Журнал невропатологии и психиатрии, 1959, 12, 1470.
- Лейбович Ф. А. Исследование изменений биоэлектрической активности коры больших полушарий у больных депрессивными состояниями во время лечения имизинном (тофранилом). Журнал невропатологии и психиатрии, 1961, 2, 186.
- Лейбович Ф. А. Исследования изменений биоэлектрической мозаики коры головного мозга у больных шизофренией во время лечения ацепромазином (плежицилом). Журнал невропатологии и психиатрии, 1961, 6, 896.
- Либерман С. С. Влияние ипразида на гипотермическое и седативное действие резерпина, аминазина. Журнал невропатологии и психиатрии, 1959, 4, 396.
- Либерман С. С. К фармакологии фелазина — ингибитора моноаминооксидазы. Фармакология и токсикология, 1962, 2, 175—179.
- Либерман С. С. Влияние некоторых холинолитиков на действие промедола и морфина. Фармакология и токсикология, 1962, 4, 418—422.

- Лукомский С. С. Влияние некоторых холинолитиков на действие промедола и морфина. Фармакология и токсикология, 1962, 4.
- Лукомский И. И. и Павленкова Е. Ф. О применении аминазина в психиатрической клинике. Журнал невропатологии и психиатрии, 1956, 7, 575.
- Любимов Б. И. К сравнительной оценке активности нейролептических веществ фенотиазинового ряда в эксперименте. Фармакология и токсикология, 1961, 2, 136—140.
- Любимов Б. И. и Раевский К. С. О соотношении между атарактическими и другими видами центрального действия некоторых фенотиазиновых производных. Фармакология и токсикология, 1962, 1, 24—27.
- Маслиев А. Т., Урсова Л. Г., Дегтярева В. М., Орбачевская В. Д. О применении стелазина при навязчивых состояниях. В кн.: Терапия психических заболеваний. М., 1962, стр. 60.
- Маслиев А. Т., Юмашева Ю. С., Гальперина Р. Е. К вопросу о лечении депрессивных состояний тофранилом в сочетании с нейролептиками. В кн.: Терапия психических заболеваний. М., 1962, стр. 330.
- Маслиев А. Т., Юмашева Ю. С., Гальперина Р. Е., Орловская В. Д., Молчанов Г. М. Лечение депрессивных состояний имизиним. В кн.: Терапия психических заболеваний. М., 1962, стр. 323.
- Машковский М. Д. Фармакологические свойства аминазина и других препаратов фенотиазинового ряда. Журнал невропатологии и психиатрии, 1956, 2, 81.
- Машковский М. Д. Ипразид, его фармакологические свойства и клиническое применение. Журнал невропатологии и психиатрии, 1959, 4, 385.
- Машковский М. Д. Лекарственные средства. М., 1960.
- Машковский М. Д. Психофармакологические средства стимулирующего типа. Вестник АМН СССР, 1961, 10, 68.
- Машковский М. Д. Фармакологические исследования в ряду производных индола. В кн.: Современные проблемы фармакологии. М., 1963, стр. 24—36.
- Машковский М. Д., Ильюченко Р. Ю. Сравнительное влияние некоторых производных фенотиазина на электроэнцефалограмму. Журнал невропатологии и психиатрии, 1961, 12, 1836.
- Машковский М. Д., Ильюченко Р. Ю., Островская Р. У. Влияние имизина на биоэлектрическую активность мозга. Журнал невропатологии и психиатрии, 1962, 2, 178.
- Машковский М. Д. и Полежаева А. И. К фармакологии имизина (тофранила), нового нейротропного вещества. Журнал невропатологии и психиатрии, 1959, 8, 964.
- Машковский М. Д. и Трубицина Т. К. Фармакологические свойства индопана. Журнал невропатологии и психиатрии, 1963, 1, 72—79.
- Мелехов Д. Е. Клинические основы прогноза трудоспособности при шизофрении. М., 1963.
- Мелехов Д. Е. Прогноз и восстановление трудоспособности при шизофрении. Докт. дисс. М., 1960.

Мелехов Д. Е. Влияние некоторых холинолитиков на действие промедола и морфина. Фармакология и токсикология, 1962, 4.

Лукомский И. И. и Павленкова Е. Ф. О применении аминазина в психиатрической клинике. Журнал невропатологии и психиатрии, 1956, 7, 575.

Любимов Б. И. К сравнительной оценке активности нейролептических веществ фенотиазинового ряда в эксперименте. Фармакология и токсикология, 1961, 2, 136—140.

Любимов Б. И. и Раевский К. С. О соотношении между атарактическими и другими видами центрального действия некоторых фенотиазиновых производных. Фармакология и токсикология, 1962, 1, 24—27.

Маслиев А. Т., Урсова Л. Г., Дегтярева В. М., Орбачевская В. Д. О применении стелазина при навязчивых состояниях. В кн.: Терапия психических заболеваний. М., 1962, стр. 60.

Маслиев А. Т., Юмашева Ю. С., Гальперина Р. Е. К вопросу о лечении депрессивных состояний тофранилом в сочетании с нейролептиками. В кн.: Терапия психических заболеваний. М., 1962, стр. 330.

Маслиев А. Т., Юмашева Ю. С., Гальперина Р. Е., Орловская В. Д., Молчанов Г. М. Лечение депрессивных состояний имизиним. В кн.: Терапия психических заболеваний. М., 1962, стр. 323.

Машковский М. Д. Фармакологические свойства аминазина и других препаратов фенотиазинового ряда. Журнал невропатологии и психиатрии, 1956, 2, 81.

Машковский М. Д. Ипразид, его фармакологические свойства и клиническое применение. Журнал невропатологии и психиатрии, 1959, 4, 385.

Машковский М. Д. Лекарственные средства. М., 1960.

Машковский М. Д. Психофармакологические средства стимулирующего типа. Вестник АМН СССР, 1961, 10, 68.

Машковский М. Д. Фармакологические исследования в ряду производных индола. В кн.: Современные проблемы фармакологии. М., 1963, стр. 24—36.

Машковский М. Д., Ильюченко Р. Ю. Сравнительное влияние некоторых производных фенотиазина на электроэнцефалограмму. Журнал невропатологии и психиатрии, 1961, 12, 1836.

Машковский М. Д., Ильюченко Р. Ю., Островская Р. У. Влияние имизина на биоэлектрическую активность мозга. Журнал невропатологии и психиатрии, 1962, 2, 178.

Машковский М. Д. и Полежаева А. И. К фармакологии имизина (тофранила), нового нейротропного вещества. Журнал невропатологии и психиатрии, 1959, 8, 964.

Машковский М. Д. и Трубицина Т. К. Фармакологические свойства индопана. Журнал невропатологии и психиатрии, 1963, 1, 72—79.

Мелехов Д. Е. Клинические основы прогноза трудоспособности при шизофрении. М., 1963.

Мелехов Д. Е. Прогноз и восстановление трудоспособности при шизофрении. Докт. дисс. М., 1960.

- Михельсон М. Я. и Щелкунов Е. Л. Адренергические структуры головного мозга. Действие некоторых психотропных средств. В кн.: Симпозиум «Влияние психотропных препаратов на высшую нервную деятельность». Л., 1963, стр. 43—135.
- Молохов А. Н. Итоги инсулиновой терапии за 1937—1940 гг. Невропатология и психиатрия, 1941, 10, 1.
- Молохов А. Н. Формы шизофрении и их лечение. Кишинев, 1948.
- Молохов А. Н. О дифференцировке внутри шизофрении. В кн.: Актуальные проблемы психиатрии. М., 1959, стр. 158.
- Молохов А. Н. К учению о формах шизофрении. Журнал невропатологии и психиатрии, 1960, 9, 1159.
- Морозов В. М. Современные проблемы психофармакологии. Журнал невропатологии и психиатрии, 1957, 2, 265.
- Морозов В. М., Тарасов Г. К. Некоторые типы спонтанных ремиссий при шизофрении. Невропатология и психиатрия, 1951, 4.
- Морозова Т. Н. Лечение депрессивных состояний ипразидом. Журнал невропатологии и психиатрии, 1959, 12, 1480.
- Морозова Т. Н. Лечение депрессий имизином (тофранилом). Журнал невропатологии и психиатрии, 1961, 2, 176.
- Морозова Т. Н. Влияние аминазинотерапии на динамику депрессивно-параноидной формы шизофрении. Журнал невропатологии и психиатрии, 1961, 4, 589.
- Морозова Т. Н. О терапевтической эффективности психофармакологических средств. Вестник АМН СССР, 1962, 1, 59.
- Наджаров Р. А. Так называемая неврозоподобная (стертая) форма шизофрении. В кн.: Всесоюзная научно-практическая конференция, посвященная 100-летию со дня рождения С. С. Корсакова. М., 1955, стр. 175.
- Наджаров Р. А. Опыт применения некоторых новых нейролептических средств в лечении шизофрении. В кн.: Современные методы лечения психических заболеваний (тезисы докладов). М., 1961, стр. 14.
- Наджаров Р. А. О психотропных средствах, их классификации и избирательности терапевтического действия. Вестник АМН СССР, 1962, 1, 51.
- Наджаров Р. А., Морозова Т. Н., Смулевич А. Б. О проблемах клинической психофармакологии. В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1962, стр. 53—63.
- Народицкая Г. Д., Раппепорт Е. Я. Лечение аминазином различных кататонических состояний. В кн.: Вопросы клиники, патогенеза и лечения психических заболеваний. М., 1960, стр. 172.
- Невзорова Т. А. Сравнительная терапевтическая эффективность инсулина и аминазина при лечении больных шизофренией. Журнал невропатологии и психиатрии, 1959, 2, стр. 160.
- Невзорова Т. А. Лечение маниакально-депрессивного психоза аминазином. Журнал невропатологии и психиатрии, 1959, 10, стр. 1219.
- Невзорова Т. А. Об ограничении в применении аминазина. В кн.: Тезисы докладов на Объединенной научной сессии института психиатрии Министерства здравоохранения РСФСР. Пермь, 1959, стр. 40.

Невзорова Г. А. Аминазин в клинической и амбулаторной практике. М., 1961.

Озерцовский Д. С. К учению о формах шизофрении: медленно текущая шизофрения. Журнал невропатологии и психиатрии, 1951, 6, стр. 875.

Сейфа А. И. Патологоанатомические изменения у крыс при длительном введении аминазина. Журнал невропатологии и психиатрии, 1957, 8, стр. 1026.

Поддерживающая терапия нейролептическими средствами у больных шизофренией (методические материалы под ред. Л. Л. Рохлина и И. Г. Равкина).

Познанский А. С. Об отношении между патодинамическими структурами болезни и элективными свойствами лекарственных веществ. В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1962, стр. 36—44.

Полякова Л. И., Бондарева Г. П. Применение центедрина (риталина) в сочетании с нейролептическими средствами и инсулиношоковой терапией у больных шизофренией. В кн.: Современные методы лечения психических заболеваний (тезисы докладов). М., 1961, стр. 23.

Попов Е. А. и Невзорова Т. А. Опыт применения аминазина в психиатрической практике. Журнал невропатологии и психиатрии, 1956, 7, 559.

Попова А. Н. Катамнез больных шизофренией, леченных аминазином. Журнал невропатологии и психиатрии, 1957, 12, 1517.

Попова А. Н. О психическом инфантилизме у больных шизофренией в ремиссии после лечения аминазином. Журнал невропатологии и психиатрии, 1961, 1, 114.

Попис К. К. Катамнез больных шизофренией, леченных аминазином. В кн.: Вопросы клиники, патогенеза и лечения психических заболеваний. М., 1960, стр. 191.

Пружинин Ю. М. Применение аминазина в амбулаторной практике лечения шизофрении. В кн.: Вопросы клиники, патогенеза и лечения шизофрении. М., 1960, стр. 228.

Равкин И. Г. Клинические особенности и лечение больных шизофренией с затяжным неблагоприятным течением. В кн.: Вопросы клиники, патогенеза и лечения шизофрении. М., 1958, стр. 307.

Равкин И. Г. Основные принципы комбинированной терапии шизофрении психотропными средствами. В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1962, стр. 63—73.

Равкин И. Г. и Самтер Н. Ф. Основные принципы поддерживающей, профилактической терапии при шизофрении. Журнал невропатологии и психиатрии, 1960, 9, 1204.

Раппеппорт А. Я. Некоторые данные о влиянии больших («психозогенных») доз плежисила на двигательные условные рефлексы, поведение и вегетативные функции собак. Журнал невропатологии и психиатрии, 1961, 6, 909.

Рихтер Г. Э. Сравнительная оценка эффективности различных методов терапии шизофрении. В кн.: Проблемы организации психоневрологической помощи. Харьков, 1958, стр. 217.

Рихтер Г. Э. и Александянец М. А. Сравнительная оценка результатов лечения шизофрении инсулином и аминазином. В кн.: Актуальные вопросы психиатрии. М., 1959, стр. 335.

Романов
синдром
лечения
Романов
названия
ные
стр. 22
Ротштейн
невроп
Ротштейн
Ротштейн
ческие
ческим
Рохлин
свете ф
Соврем
1961, с
Рохлин
резерп
Рохлин
аминаз
мы не
Савинск
деятел
1959,
Савчук
тельно
невро
Савчук
ного
нал н
Самтер
Вопро
стр. 3
Серейс
ского
дозам
лечен
Серейс
сулин
Ганн
Серейс
Сам
Жур
Скляре
прак
Смуле
зино
Смуле
чески
1959,
Смуле
связа
и пс

- Романова И. С. К вопросу о лечении больных шизофренией с синдромом Кнаппского. В кн.: Вопросы клиники, патогенеза и лечения шизофрении. М., 1958, стр. 421.
- Романова Н. Г. К вопросу о комбинированной электрошоками-назиновой терапии психических расстройств. В кн.: Современные методы лечения психических заболеваний. М., 1961, стр. 22.
- Ротштейн Г. А. Новое в электросудорожной терапии. Журнал невропатологии и психиатрии, 1957, 12, 1494.
- Ротштейн Г. А. Ипохондрическая шизофрения. М., 1961.
- Ротштейн Г. А., Левит В. Г. и Смулевич А. Б. Методические указания по лечению больных шизофренией нейролептическими средствами в амбулаторных условиях. М., 1960.
- Рохлин Л. Л. Вопросы лечения психотропными веществами в свете фармако-терапевтических концепций И. П. Павлова. В кн.: Современные методы лечения психических заболеваний. М., 1961, стр. 7.
- Рохлин Л. Л., Пескова И. В. Наставление по применению резерпина (серпазила) в психиатрическом стационаре. М., 1958.
- Рохлин Л. Л., Пескова И. В., Бахар З. П. Опыт лечения аминазином больных шизофренией. В кн.: Актуальные проблемы невропатологии и психиатрии. Куйбышев, 1957, стр. 361—368.
- Савинская А. П. Влияние ипрасида на условнорефлекторную деятельность собак. Журнал невропатологии и психиатрии, 1959, 12, 1462.
- Савчук В. И. О действии тофранила на высшую нервную деятельность по данным экспериментального исследования. Журнал невропатологии и психиатрии, 1962, 2, 170.
- Савчук В. И. Действие аминазина на различные отделы головного мозга по данным экспериментального исследования. Журнал невропатологии и психиатрии, 1960, 2, 182.
- Самтер Н. Ф. Опыт лечения шизофрении аминазином. В кн.: Вопросы клиники, патогенеза и лечения шизофрении. М., 1958, стр. 334.
- Серейский М. Я. и Авруцкий Г. Я. Итоги катамнестического обследования больных шизофренией, леченных малыми дозами амитал-натрия. В кн.: Вопросы клиники, патогенеза и лечения шизофрении. М., 1958, стр. 376.
- Серейский М. Я. Общие вопросы, связанные с проблемой инсулинотерапии шизофрении. В кн.: Труды института имени Ганнушкина. М., 1938, стр. 2.
- Серейский М. Я., Толмасская Э. С., Голодец Р. Г., Самтер Н. Ф. Лечение больных шизофренией аминазином. Журнал невропатологии и психиатрии, 1959, 2, 155.
- Скляренок Е. А. О применении аминазина в психиатрической практике. Журнал невропатологии и психиатрии, 1956, 2, 166.
- Смулевич А. Б. Об оральных гиперкинезах при лечении аминазином. Журнал невропатологии и психиатрии, 1959, 2, 177.
- Смулевич А. Б. О расстройствах сна при лечении нейролептическими средствами. Журнал невропатологии и психиатрии, 1959, 8, 981.
- Смулевич А. Б. О некоторых токсико-аллергических реакциях, связанных с применением аминазина. Журнал невропатологии и психиатрии, 1960, 5, 585.

- Смулевич А. Б. К вопросу о депрессивных состояниях, возникающих в период лечения нейролептическими средствами. Журнал невропатологии и психиатрии, 1961, 2, 236.
- Смулевич А. Б., Видманова Л. Н., Вирховская Т. В. и Левин В. М. Применение ацепромазина для лечения психических больных. Журнал невропатологии и психиатрии, 1961, 6, 820.
- Снежневский А. В. О формах течения шизофрении. В кн.: Труды научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения С. С. Корсакова. М., 1955, стр. 145.
- Снежневский А. В. Об особенностях течения шизофрении. Журнал невропатологии и психиатрии, 1960, 9, 1163.
- Снежневский А. В. Систематика форм шизофрении. В кн.: Современные проблемы психоневрологии. М., 1960, стр. 210.
- Снежневский А. В. Психофармакологические средства. Клиническая медицина, 1961, 10, 126.
- Снежневский А. В. О психофармакологии в психиатрии. Вестник АМН СССР, 1961, 10, 82.
- Снежневский А. В. О клинических закономерностях лечения психических болезней. Вестник АМН СССР, 1962, 1, 7.
- Соколова Б. В. О клинических особенностях депрессивно-параноидной шизофрении. В кн.: Вопросы клиники, патогенеза и лечения шизофрении. М., 1957, стр. 171.
- Стоянов С. Т. К клинике и психопатологии онейроидных состояний, возникающих в течении шизофрении. Журнал невропатологии и психиатрии, 1961, 9, 1370.
- Ступоченко М. В. Эффективность аминазинотерапии при различных формах шизофрении. Журнал невропатологии и психиатрии, 1959, 12, 1429.
- Сухарева Г. Е. Особенности структуры дефекта при различных формах течения шизофрении. Невропатология и психиатрия, 1935, 4, 11.
- Тарасов Г. К. Результаты клинического исследования действия аминазина при лечении психически больных. Журнал невропатологии и психиатрии, 1956, 2, 146.
- Тарасов Г. К. Международный коллоквиум о хлорпромазине и «нейролептических» медикаментах в терапии психозов. Журнал невропатологии и психиатрии, 1957, 12, 1529.
- Тарасов Г. К. О нейролептическом синдроме. Журнал невропатологии и психиатрии, 1958, 2, 234.
- Тарасов Г. К. Опыт применения аминазина и мепазина в психиатрической клинике. В кн.: Ученые записки Института фармакологии и химиотерапии. М., АМН СССР, 1958, т. 1.
- Тарасов Г. К., Демидова Л. П. Лечение аминазином психически больных (методические материалы). М., 1958.
- Тиганов А. С. Об опыте лечения аминазином больных с ремитирующей кататонической формой шизофрении. Журнал невропатологии и психиатрии, 1957, 8, 1022.
- Тиганов А. С., Голубых Л. И., Каменская В. М., Ландо Л. И. Опыт применения мератана и френквела у больных с параноидной формой шизофрении. Журнал невропатологии и психиатрии, 1958, 5, 606.

Ташкина Т. 1
Заслуженный
Успенце М. 8
Журнал
Ушаков Г. К.
блуждающая
возбуждения
571.
Фаворина В.
татонии. Жу
Фаворина В.
синдромом.
Фаворина В.
ноидной ши
психиатрии.
Федотов Д.
Современны
Федотов Д.
психиатрии.
стр. 5—13.
Федотов Д.
Предварите
хических з
1957, 5, 592
Федотов Д.
ва Н. Б.,
Тиркель
зе В. В.
действия а
зофрении.
и психиатр
Ханларян
ния над по
невропатол
Хвиливицк
патологиче
ности». Ж
Хвиливицк
ческой ос
процессе
менные м
стр. 8.
Хвиливиц
н др. Ха
его комб
шизофрен
Труды Х
Харьков,
Цейтлин
ской карт
19 № заказа 4

- Тимофеев Н. Н. О психофармакологии и ее отношении к другим методам терапии психозов. Журнал невропатологии и психиатрии, 1958, 2, 129.
- Трекина Т. А. Лечение тофранилом больных вялотекущей шизофренией. В кн.: Современные методы лечения психических заболеваний (тезисы докладов). М., 1961, стр. 78.
- Упиенце М. Я. О вариантах течения онейроидной кататонии, Журнал невропатологии и психиатрии, 1961, 9, 1378.
- Ушаков Г. К., Кисленков В. А., Григорьева Е. В., Верблюнская А. А. О купировании аминазином психомоторного возбуждения. Журнал невропатологии и психиатрии, 1956, 7, 571.
- Фаворина В. Н. К клинике и психопатологии онейроидной кататонии. Журнал невропатологии и психиатрии, 1956, 12, 942.
- Фаворина В. Н. О периодической шизофрении с парафренным синдромом. Журнал невропатологии и психиатрии, 1959, 1, 83.
- Фаворина В. Н. О некоторых формах конечных состояний параноидной шизофрении. Сообщение 1. Журнал невропатологии и психиатрии, 1961, 11, 1716.
- Федотов Д. Д. К проблеме компенсации при шизофрении. В кн.: Современные проблемы психоневрологии. М., 1960, стр. 298.
- Федотов Д. Д. Психофармакологические средства и их место в психиатрии. В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1962, стр. 5—13.
- Федотов Д. Д., Станишевская Н. Н. и Бориневич В. В. Предварительные данные о лечении мератраном некоторых психических заболеваний. Журнал невропатологии и психиатрии, 1957, 5, 592.
- Федотов Д. Д., Авруцкий Г. Я., Савчук В. И., Полякова Н. Б., Гурович И. Я., Александровский Ю. А., Тиркельтауб Ю. А., Раппепорт А. Я., Квирикадзе В. В. Сравнительное клинко-экспериментальное изучение действия аминазина, стелазина и галоперидола при лечении шизофрении. В кн.: Четвертый Всесоюзный съезд невропатологов и психиатров (тезисы докладов). М., 1963, стр. 202—204.
- Ханларян Г. М. и Шрейдер Н. Н. Клинические наблюдения над психически больными при лечении резерпином. Журнал невропатологии и психиатрии, 1959, 5, 581.
- Хвиливицкий Т. Я. К вопросу о структуре некоторых психопатологических синдромов и их «терапевтической чувствительности». Журнал невропатологии и психиатрии, 1961, 5, 725.
- Хвиливицкий Т. Я. Исследования структуры и патофизиологической основы некоторых психопатологических синдромов в процессе лечения «психотропными» средствами. В кн.: Современные методы лечения психических заболеваний. М., 1961, стр. 8.
- Хвиливицкий Т. Я., Слуцкина П. И., Ефимов И. М. и др. Характеристика терапевтического влияния аминазина и его комбинаций с другими лечебными средствами на больных шизофренией и маниакально-депрессивным психозом. В кн.: Труды XX научной конференции невропатологов и психиатров. Харьков, 1958, стр. 247.
- Цейтлин М. И. К вопросу о динамических сдвигах в клинической картине шизофрении в связи с лечением аминазином. В кн.:

Вопросы клиники, патогенеза и лечения психических заболеваний. М., 1960, стр. 120.

Штернберг Э. Я. Медикаментозное лечение психозов (обзор иностранной литературы). Журнал невропатологии и психиатрии, 1960, 4, 488.

Штернберг Э. Я. Некоторые общие вопросы современного медикаментозного лечения психозов (так называемой психофармакологии). В кн.: Современные методы лечения психических заболеваний (тезисы докладов). М., 1961, стр. 11.

Штернберг Э. Я. Некоторые вопросы современного медикаментозного лечения психозов (психофармакология). В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1962, стр. 25—36.

Штейнберг С. М. Лечение шизофрении (обзор иностранной литературы). Журнал невропатологии и психиатрии, 1958, 6, 752.

Шумский Н. Г. К клинике парафренной (фантастически паранойдной) шизофрении. Журнал невропатологии и психиатрии, 1958, 4, 462.

Юс А. Оценка механизмов терапевтического действия некоторых психотропных веществ при экспериментальном исследовании условных рефлексов. Журнал невропатологии и психиатрии, 1961, 12, 1828.

б) Иностранная

Achantre A., Dubor P. e. Laxerois G. В кн.: Colleg. Intern. Paris, Oct., 1955.

Agnew P., Baran J. a. Klapman H. Am. J. Psychiat., 1961, 118, 2, 160—162.

Alexander L. a. Moor M. Am. J. Psychiat., 1958, 114, 7.

Amann. Dtsch. Gesundh. Wes., 1959, 14, 391.

Andersen H. e. Kristiansen E. Acta psychiat. Scand., 1959, 34, 387.

Arnow L. Clin. med., 1959, 6, 9, 1573—1578.

Arnold O. Wien med. Wschr., 1959, 108, 892—898.

Arnold O., Hifts S. u. Solms W. Wien. med. Wschr., 1952, 102, 964.

Arnold O., Hoff H. Hippocrates, 1961, 1, 9—14.

Assael M. a. Sulman F. J. Ment. Sci., 1960, 106, 444, 1027—1030.

Ayd F. Am. J. Psychiat., 1957, 114, 459.

Ayd F. В кн.: Am. Psychiat. Association. Divisional Meeting Seattle, Washington. Sept., 1959.

Ayd F. Psychopharmacology Frontiers. Boston. Mass., 1959.

Ayd F. N. Engl. J. Med., 1959, 261, 4, 172—174.

Ayd F. J. A. M. A., 1961, 175, 2, 1054—1060.

Ayd F. Dis. Nerv. Syst., 1961, 22, 5, suppl. 32.

Ayd F. Dis. Nerv. Syst., 1961, 22, 6, 336.

Ayd F. J. of Neuropsychiat., 1961, 2 (Suppl.), 119—122.

Ayd F. JAMA, 1963, 184 (1), 51—4.

Ayd F., Bianco E. a. Zullo L. Dis. of Nerv. Syst.; 1959, 20, 34 (Suppl.).

Azima H. Canad. Med. Ass. J., 1959, 80, 535.

Azima H. Canad. Med. Ass. J., 1959, 81, 549—553.

Azima H. a. Durost H. Canad. Med. Ass. J., 1957, 76, 442.

Azima H., Durost H. a. Cahn C. Am. J. Psychiat., 1958, 114, 747.

- Azima H., Durost H. a. oth. Am. J. Psychiat., 1959, 116, 453—454.
- Azima H., Kent J. a. Cleghorn K. Canad. Med. Ass. J., 1955, 73, 866—870.
- Azima H. a. Vispo R. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago), 1959, 81, 658.
- Baker A. a. Thorpe J. J. Ment. Sci., 1958, 104, 855.
- Ballarger. Ann. méd.-psychol., 1854, 6, 2, 369.
- Bambace F. Am. J. Psychiat., 1961, 118, 1, 69—70.
- Bange e. Louxerois. J. Med. Lyon, 1958, 924.
- Barber R. Dis. nerv. Syst., 1958, 19, 345.
- Barsa J. a. Kline N. Arch. Neurol. Psychiat., 1955, 113, 654.
- Barsa J. a. Kline N. J. A. M. A., 1955, 158, 110—113.
- Barsa J. a. Kline N. Am. J. Psychiat., 1957, 113, 654.
- Barsa J. a. Saunders J. Am. J. Psychiat., 1959, 116, 3, 255.
- Barsa J. a. Saunders. Am. J. Psych., 1960, 116, 11, 1028—1029.
- Baruk H. Praxis de Psychiatrie. Paris, 1950.
- Baruk H. e. Richardeau. Ann. méd.-psychol., 1960, 2, 5, 925—931.
- Bayreuter H. Arch. Psych., 1958, 197, 215.
- Belisle J., Townley M. a. oth. Am. J. Psychiat., 1958, 115, 544.
- Belisle J., Townley M. a. Kozlowski, Robie Th. u. Lundquist C. Wien Med. Wschr., 1960, 36, 721.
- Benlow S. a. Supper W. Am. J. Psychiat., 1961, 117, 9, 836—837.
- Bennet D. Dis. nerv. Syst., 1961, 22, 5 (Suppl.), 55.
- Bennet J. B KH.: The Effect of Pharmacologie agents on the nervous system. New York, 1957.
- Bercel N. Dis. nerv. Syst., 1961, 22, 7 (Suppl.), 17—20.
- Bercel N. Am. Practitioner a. Digest of Treatment., 1961, 12 (1), 44—48.
- Berkowitz D., Potman M., Greenstein R. a. Sloane N. Am. J. dig. Dis., 1961, 6, 2, 160—165.
- Besada Varela L. Actas Lus Espanolas de Nerv. J. Psychiatria, 1961, 20, 1—22, 23.
- Bilikewicz T., Sulestrowski W., Wdowiak L. Nevrol. Neurochir. Psychiat. Polska, 1956, 6, 6.
- Bird E., Gross J. a. Denber H. Am. J. Psychiat., 1955, 111, 930.
- Bleuler M. Ann. N. Y. Acad. of Science, 1956, 61, 1, 167—173.
- Bloom J., Wagner R., Delahunt C. a. Schreiber E. Dis. nerv. Syst., 1959, 20, 10 (Suppl.).
- Bobon J., Collard J. e. Demaret A. Acta Neurol. et Psychiat. Belgica, 1961, 61, 7, 611—630.
- Bogdanski D., Sulser F. a. Brodie B. J. exp. therapeut., 1961, 3, 2, 176—182.
- Boittelle M. e. Boittelle—Lentulo C. Ann. méd.-psychol., 1959, 3, 1—4.
- Bonge E. Nordisk Medicin, 1961, 65, 7, 211—213.
- Boordman, Lomas a. Markowe. Lancet, 1956, 8.
- Borel J., Camar R. e. Bailly R. Ann. méd. psychol., 1956, 1, 1.
- Borenstein P. a. Dabbah M. Ann. méd.-psychol., 1959, 1, 923.
- Boudwin J. Northwest Medic., 1961, 60, 7, 703—706.

- Bower H. Med. J. Austr., 1957, 142, 2, 268—273.
 Bowes H. Am. J. Psychiat., 1956, 113, 530.
 Brander E., Monatschr. f. Neur. Psychiat., 1956, 132, 2—3, 81—85.
 Braumberger W. Praxis, 1955, 721—724.
 Braun M. J. Ment. Sc., 1957, 103, 344.
 Braun M. Am. J. Psychiat., 1960, 116, 8, 744—745.
 Brodie B., Pletscher A. u. Shore P. J. Psychopharmakol. Exper Ther., 1956, 116, 9.
 Brodie B. a. Schore P. B. кн.: Hormones, Brain Function and Behavior. Academic Press. New York, 1957.
 Broussolle P. Intern. Record et Med., 1955, 168, 5.
 Broussolle P. e. Paquet P. Ann. méd.-psychol., 1960, 1, 2, 277—287.
 Broussolle P. e. Rosieri V. Ann. méd.-psychol., 1959, 1, 40.
 Brown C. Am. J. Gastroent., 1961, 35, 1, 30—36.
 Brown B. a. H. Gangloff. Fed. Proc., 1959, 18, 372.
 Bruce E., Crone N. a. oth. Am. J. Psychiat., 1960, 116, 1.
 Brzezicki E. Ann. med.-psychol., 1960, 2, 5, 825—830.
 Buffaloe W. a. Sandifer M. Am. J. Psychiat., 1961, 117, 11, 1030—1031.
 Caldonazzo C. Acta Neurol. (Napoli), 1961, 16, 2, 191—200.
 Carbonel Cadenas de Llano e. Herrero Aldama Medicamenta, 1960, 18, 264.
 Cares R. a. Ch. Buckman. Dis. nerv. Syst., 1961, 22, 4 (2 Suppl.), 97—105.
 Casey J. a. Hollister L. Am. J. Psychiat., 1961, 117, 11, 997—1003.
 Castner C. a. Noble R. Dis. nerv. Syst., 1959, 20, 594.
 Cattell J. Am. J. Psychiat., 1959, 116, 4, 352.
 Cazullo C. Wien med. Wschr., 1960, 36, 731—733.
 Chantraine J. Acta Neurol. Psychiat. Belg., 1959, 59, 8, 966—967.
 Charantan F. J. ment. Cci., 1954, 100, 882.
 Clarke T., Simpson T. a. Wise S. Texas State J. of Med., 1961, 57, 1, 24—26.
 Claude. Encephale, 1925, 20.
 Cohen J. Am. J. med., Sci., 1955, 100, 882.
 Cohen J. Munch. med. Wschr., 1958, 98, 2, 50—51.
 Cohen J. X Canad. Med. Ass. J., 1961, 84, 17, 950—957.
 Cohen N. Dis. nerv. Syst., 1961, 27, 7 (2 Suppl.), 20—22.
 Cole R. a. Weiner M. J. clin. Exper. Psychopath. a. Guart. Review of Psych. a. Neurol., 1961, 22, 2, 89—94.
 Coleman E., Nelson S., Olson F. J. clin. Exper. Psychopath., 1958, 19, 23.
 Collard J. Revue Canadienne de Biologie, 1961, 20, 2, 465—473.
 Cornello D. Encephale, 1956, 45, 1056—1070.
 Cossa P., Darcourt G. e. Paolie F. Ann. méd.-psychol., 1960, 11, 2.
 Costa E. a. Psheidt G. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1961, 196, 693—696.
 Coirault R., Girard V., Jarret B. e. Rouff J. Ann. méd.-psychol., 1959, 17, 1, 45—72.
 Cramer J. Brit. med. J., 1959, 1, 545—549.
 Crane G. Am. J. Psychiat., 1956, 112, 494.

Casey
 Dally
 Dally
 Darlin
 Darlin
 Darlin
 Darlin
 Darlin
 Daume
 physl
 Davies
 tugal
 Davies
 Dean S.
 Deberd
 Delay J
 chol.,
 Delay J
 Delay J
 Delay J
 132—
 Delay J
 Paris
 Delay J
 psych
 Delay J
 110, 2
 Delay J
 1959,
 Delay J
 méd.-
 Delay J
 Press
 Delay J
 Press
 Delay J
 lin V
 Delay J
 méd.,
 Delay J
 se mé
 Delay
 22, 49
 Della P
 DeMaii
 1961,
 Denber
 Denber
 Denber
 Denber
 12, 11
 Denham
 Denham

- Csaryal L., Fourny L. e. Carrie G. B. KH.: Collog. International. Paris, Oct., 1955.
- Dally P. Brit. med. J., 1958, 5083.
- Dally P. a. Rohde P. Lancet, 1961, 7176, 18—20.
- Darling H. Dis. nerv. Syst., 1959, 20, 167—170.
- Darling H. Dis. nerv. Syst., 1961, 22, 154—156.
- Darling H. Am. J. Psychiat., 1959, 116, 4, 355—356.
- Darling H. Dis. nerv. Syst., 1960, 21, 691—694.
- Darling H. Am. J. Psychiat., 1961, 118, 4, 358—359.
- Daumazon J., Audisio M., Conte C. e. Huguet P. Ann. méd.-psychol., 1960, 1, 3, 539—547.
- Davies E. B. KH.: Simposio Intern. Sobre Nialamida, Lisboa, Portugal, 1959, 163—172.
- Davies D. a. Schepherd M. Lancet, 1955, 2, 117—120.
- Dean S. Am. J. Psychiat., 1960, 117, 1.
- Deberdt R. Acta neur. Psych. Belg., 1958, 58, 11.
- Delay J., Deniker P., Leyrie J. e. Donnet J. Ann. méd.-psychol., 1960, 4, 749—753.
- Delay J. e. Deniker P. Ann. méd.-psychol., 1952, 110, 267.
- Delay J. e. Deniker P. Presse méd., 1956, 64.
- Delay J., Deniker P. Canad. Psychiatr. Assoc., J., 1958, 3, 3, 132—144.
- Delay J., Deniker P. Méthodes chimiothérapiques en psychiatrie. Paris, 1961, 495.
- Delay J., Deniker P., Leyrie J. e. Donnet J. Ann. méd.-psychol., 1960, 4, 749—753.
- Delay J., Deniker P., Harl J. M. Ann. Méd. psychol., 1952, 110, 267.
- Delay J., Deniker P. e. Lemperiere Th. Ann. méd.-psychol., 1959, 2, 2, 339.
- Delay J., Deniker P., Lemperiere Th. Elissable M. Ann. méd.-psychol., 1959, 4, 191.
- Delay J., Deniker P., Ropert R., Beak H. e. Eurieult. La Presse med., 1959, 67, 4, 123—126.
- Delay J., Deniker P., Ropert R., Beek H. e. Eurieult. La Presse. med., 1959, 67, 6, 201—203.
- Delay J., Deniker P., Lemperiere Th., Ropert M., Colin W. e. Ogrizek B. Ann. méd.-psychol., 1959, 117, 521.
- Delay J., Deniker P., Thardley J. e. Lamperiere Th. Press med., 1955, 63, 32, 663—665.
- Delay J., Pichot P., Lemperiere Th. e. Elissalde B. Presse méd., 1960, 68, 35, 1353.
- Delay J., Pichot P. e. Ropert R. Presse méd., 1957, 65, 22, 491.
- Della Pietra V., Fina G. L'ospedale Psychiat., 1960, 1, 39.
- DeMaio D., Orsi B. e. Foggioli L. Gazzeta Med. Italiana, 1961, 120, 3, 95—102.
- Denber H. Am. J. Physiat., 1958, 114, 656.
- Denber H. Psych. Res. Am. Psychiat. Assoc., 1958, 9, 16.
- Denber H. a. Bird E. Am. J. Psychiat., 1957, 113, 11, 972—978.
- Denber H., Rajotte a. Kaufman. Amer. J. Psychiat., 1959, 115, 12, 1116.
- Denham J. J. Ment. Sci., 1958, 104, 1190.
- Denham J. a. Carrick D. J. Ment. Sci., 1961, 107, 326—345.

- Deniker P. *Encephal*, 1957, 46, 281—398.
- Deniker P. В кн.: *Psychopharmacology Frontiers*. Boston, Mass., 1959.
- Deschamps A. e. *Madre J. Presse méd.*, 1947, 65, 46, 1071—1074.
- Deshaiies G., Benda Ph., Tardy C. e. Carrot P. *Societe Med. — Psychol.*, 1959, Nov., 25.
- Deshaiies G., Lanteri-Laura G. e. Faregon A. *Ann. med. psychol.*, 1958, 2, 5, 965—979.
- Deshaiies G., Richardeau N. e. Dechosal F. *Ann. méd. psychol.*, 1957, 1, 3.
- Divri P., Bobon J. e. Collard J. *Acta Neurol. Psychiat. Belg.*, 1958, 58, 878—888.
- Dooneief A. a. Grane G. *New — York State J. Med.*, 1957, 57, 34.
- Drugs a. Behavior Edited by L. Uhr a. Miller J. *New — York, London*, 1960, 676.
- Duckel H. a. Dixon H. J. *A. M. A.*, 1957, 163, 422.
- Dunlop E. *Intern. Record. Med.*, 1961, 174, 6.
- Dunlop E. *Dis. nerv. Syst.*, 1961, 22, 5 (Suppl.), 46.
- Eiber H. A. M. A. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1955, 74, 36—39.
- English D. *Am. J. Psychiat.*, 1961, 117, 10, 865—872.
- Enss H. u. Hartman K. *Arch. Psychiat.*, 1958, 197, 534.
- Eränkö O. a. Hopsu V. *Acta Psycholog. Scand.*, 1961, 51, 2—3, 239—246.
- Ey H., Faure H. e. Rappard P. *Encephale*, 1956, 45, 790.
- Fazio C., Giberti F. a. Loeb C. *Minerva Med.*, 1958, 37.
- Feer H., Fuchs M., Strassle M. *Schw. med. Wschr.*, 1960, 90, 600—602.
- Feinblatt M., Ferguson E. *Dis. nerv. Syst.*, 1958, 19, 394.
- Feldman P. *Am. J. Psychiat.*, 1959, 115, 1117.
- Feldman P. *Dis. nerv. Syst.*, 1959, 20, 2 (Suppl.), 41—46.
- Ferrand P., Peterson G. a. O'Neill R. *Minnesota Medic.*, 1961, 44, 3, 103—107.
- Fervers J. *Med. Klin.*, 1961, 36, 4, 145—147.
- Fishbein R. a. Rurman J. *Intern. Record. Med.*, 1961, 174, 1, 34—38.
- Flegel H., Rasper A. e. Lauber H. *Nervenarzt*, 1960, 31, 33.
- Florimond F. *Psychiat. en Verpleging*, 1959, 1, 29.
- Flugel F. *Med. Klin.*, 1955, 509—510.
- Flugel F., Bente, Wanderer u. *Wanderwald. Dtsch. med. Wschr.*, 1958, 83, 12, 445.
- Flugel F. *Psychopharmacology Frontiers*. Boston, Mass., 1959, 145.
- Fogel E. *Dis. nerv. Syst.*, 1956, 17, 10, 322.
- Ford R. a. Cleckley J. *Clin. med.*, 1959, 6, 0, 1559—1562.
- Fouks L., Laine T., Mathis, Pagot, Ferrant. *Ann. méd. psychol.*, 1961, Jan. 1.
- Fouks L., Laine T., Mathis, Pagot, Ferrant, Delavallade. *Rion Ann. méd. psychol.*, 1960, 2, 5, 931—937.
- Fouks L., Laine T. a. *oth. Psychopharmacology Frontiers*. Boston, Mass., 1959, 127.
- Fox H. J. *Org. Chem.*, 1952, 17, 555.
- Freed H. *Am. J. Psychiat.*, 1960, 117, 5, 455.
- Freeman A. N. *Eng. Med.*, 1956, 235, 877.

Freyh
195
Freyh
Freyh
Frey
ne
Furst
Gäde
Gagli
Gaitz
84—
Galli
Galus
les
Gayra
log
Gerck
Gerle
60,
Giffe
Clatt
Gold
Gold
Gold
Gold
Sy
Gosin
Ps
Gran
Cray
Greig
2,
Greig
127
Gros
Gros
Gros
190
Gros
195
Guyo
Haas
Haas
Hacq
da
Halli
Ham
110
Hans
Harr
Hašk
Haym
Heck

- Freyhan F. B. *Psychopharmacology Frontiers*. Boston, Mass., 1957, 7, 1.
- Freyhan F. *Psychiat. Res. Rep. Am. Psychiat. Ass.*, 1958, 9, 32.
- Freyhan F. *Am. J. Psychiat.*, 1959, 115, 577.
- Freytmuth H., Waller H., Baumecker P. a. Stein H. *Dis. nerv. Syst.*, 1959, 20, 123.
- Furst W. *Dis. nerv. Syst.*, 1961, 22, 3, 157—160.
- Gäde E. u. Heinrich. *Nervenarzt.*, 1958, 29, 369.
- Gagliardi F. *Am. J. Psychiat.*, 1959, 116, 6, 552.
- Gaitz C., Roy H. a. Thompson W. *Psychiat. Res. Rep.*, 1955, 1, 84—94.
- Gallimek A. *Am. J. Psychiat.*, 1959, 115, 11, 1011—1016.
- Galuszko P., Grabowska H., Grikalowska G., Sulcstrowsky W. *Widomosci Lekarskie*, 1957, 5.
- Gayral L. *Comptes rendus congres des medecins alienistes et neurologists de France et de pays de langue française*, 1957, September.
- Gercke H. *Therap. Gegenw.*, 1958, 97, 502.
- Gerle B., Kristiansen P. *Acta Neurol. e. Psychiat. Belg.*, 1960, 60, 75.
- Giffen M. *Military med.*, 1961, 126 (3), 199—203.
- Glatthar G. *Münch. med. Wschr.*, 1959, 46, 2090—2092.
- Goldman D. J. *Am. med. Assoc.*, 1955, 157, 1274.
- Goldman D. *Am. J. med. Sci.*, 1956, 233, 2, 137—144.
- Goldman D. *Squibb. Inst. M. Res. Monogr. Therapie*, 1957, 2.
- Goldman D. *Revue Canadienne de Biologie*, 1961, 20 (2), 549—560.
- Goldman G. et all. *R. kh.: Intern Symposium on «Extrapyramidal System a. Neuroleptics»*. Montreal, Canada, Nov., 1960.
- Gosine E., Bluestone H. a. Saunders J. J. *clin. a. Exper. Psychopath.*, 1960, 21, 3, 220—230.
- Grandsfield G. J. *Ment. Sci.*, 1958, 104, 1183.
- Cray J. J. *Neuropsychiat.*, 1961, 2 (Suppl.), 163—165.
- Greig M., Seay P. a. Freyburger W. J. *of Neuropsychiat.*, 1961, 2, 1, 131—135.
- Greig M., Walk R., Gubbons A. J. *Pharmacol. exp. Ther.*, 1959, 127, 110.
- Gross H. *Wien. med. Wschr.*, 1960, 36, 733—734.
- Gross H. u. Frühmann E. *Wien. klin. Wschr.*, 1959, 42, 808—812.
- Gross H., Frühmann E. u. Kaltenback. *Münch. med. Wschr.*, 1960, 12, 600—604.
- Gross H., Harrington J. a. Mayer-Gross W. J. *Ment. Sci.*, 1957, 103, 430, 146—171.
- Guyotat J. e. Perrin J. J. *Medic. de Lyon*, 1959, mai (special).
- Haase H. *Nervenarzt*, 1954, 25, 486—496.
- Haase H. *Encephale*, 1958, 47, 4.
- Hacquard M. a. Balland P. B. *kh.: Simposio Int. subra Nialami-da, Lisboa, Portugal*, 1959, 230—234.
- Halliday A. a. Nathan P. *Brit. med. J.*, 1961, 1, 1152—1655.
- Hamon J., Poraire J. e. Velliz J. *Ann. med., psychol.*, 1952, 110, 331.
- Hanson L., Punell N. *Nervenarzt*, 1961, 32, 1.
- Harris J. a. Robin A. J. *Ment. Sci.*, 1960, 106, 445, 1432—1437.
- Haškoves L. *Rev. Neurol.*, 1901, 9, 22, 1107.
- Hayman M. *Dis. nerv. Syst.*, 1961, 22, 7, 2 (Suppl.), 61—69.
- Hecker A. *Am. J. Psychiat.*, 1960, 117, 6, 533.

- Heinrich K. *Medizin. Welt.*, 1961, 17, 335—340.
- Heising G. U., Hubach H. *Nervenarzt*, 1959, 30, 37.
- Henry J. e. Assicot. *M. Algerie med.*, 1959, 63, 7, 691—695.
- Henser R. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1953, 83, 1162.
- Hilderbrandt H. *Munch. med. Wschr.*, 1956, 33, 1093.
- Himwich H. *Am. J. Psychiat.*, 1959, 115, 756.
- Hippius H. u. Kanig K. *Fortschr. Neurol. Psychiat.*, 1958, 26, 582.
- Hirschleifer J. K. *J. Neuropsychiat.*, 1961, 2, 1, 594—597.
- Hoch P. *Bull. N. Y. Ass. Med.*, 1957, 33, 7.
- Hoche P. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 1953, 33, 7.
- Hock Ch. *J. Neuropsychiat.*, 1960, 2 (Suppl.), 102—103.
- Hodge J. *Am. J. Psychiat.*, 1959, 116, 337.
- Hoffet H. u. Cornn F. *Sweiz. Med. Wschr.*, 1960, 22, 602—607.
- Hollander L. a. Fort J. *Arch. Neurol. a. Psychiat.*, 1958, 80, 388.
- Hollister L. *Am. J. Med.*, 1957, 23, 870.
- Hollister L. a. MacDonald B. *California med.*, 1959, 91, 247.
- Hollister L., Kreiger G., Kringel A. a. Roberts R. *Ann. N. Y. Ac. Sci.*, 1955, 61, 92—100.
- Hollister L., Traub L., Prusmack J. *J. Neuropsychiat.*, 1960, 1, 200—204.
- Holman W. *Dis. nerv. Syst.*, 1958, 19, 309.
- Holt J., Wright J. a. Hecker A. *Am. J. Psychiat.*, 1960, 117, 6, 533—538.
- Horita A. *J. Neuropsychiat.*, 1961, 2 (Suppl.), 141—145.
- Hortia H. *Toxicol. a. Appl. Pharm.*, 1961, 3, 4, 474—480.
- Huchteman K. u. Pflugtelder G. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1955, 85, 26, 627—630.
- Hughes W. *Can. Med. Ass. J.*, 1961, 84 (5), 268—271.
- Huguenard P. *Presse med.*, 1957, 65, 685.
- Humbeck. *Acta Med. Belg.*, 1960, 60, 75.
- Ianzarik. *Encephale*, 1956, 45, 4.
- Iida, Makoto, Morioka. *Berliner Mediz.*, 1961, 12, 9, 217—219.
- Ilem a. Sanz. *Psychiat. Quart.* 1959, 33, 9.
- Inoue M. a. oth. No to Schinkei, 1961, 13, 5, 367—376.
- Jacobs R. *Acta Neurol. e. Psychiat. Belg.*, 1960, 60, 560.
- Jaeggi F., Amati-Sas S., Moreira Da Silva A. *Medicine c. Hygiene*, 1960, 18, 818.
- Jansen P., van Den Westeringh A., Jageneau a. oth. *J. Med. Pharm. chem.*, 1959, 1, 281.
- Jons K., Brownfield a. oth. *Calif. Med.*, 1955, 83, 218, 222.
- Jonson J. *Dis. nerv. Syst.*, 1959, 20, 50 (Suppl.).
- Jonson W. *J. ment. Sci.*, 1960, 106, 442, 352—354.
- Jus A. *Simposio Intern. Subra Nialamida, Lisboa, Portugal*, 1959, 235—237.
- Jus A. *Zarys psychiatrycznej terapii farmacologiczney. Warszawa*, 1960, 94.
- Kalinowsky L. *Canad. psychiat. Assoc. J.*, 1959, 4 (Suppl.), 138.
- Kalinowsky L. a. Hoch P. *Somatic Treatment in Psychiatry. New-York a. London*, 1961.

Kam...
1953.
Karn W.
Kater...
Kent E.
Khakee...
Kielhol...
Kielhol...
Kiessli...
Kiloh L.
Kinross...
Kinross...
Kinross...
Kinross...
Kinross...
Mass.
Kinross...
Kinross...
1955,
Kirkega...
1957,
Kligma...
Kline N.
Kline N.
1957,
Kline N.
Kline N.
Kline N.
Kline N.
1959.
Klith M.
Knight...
Kornets...
Neur.
Kothari...
Psychi...
Koutsy...
275—2...
Kovitz E.
Krause...
Kruse W.
Kruse W.
2, III.
Kulenska...
178—18...
Kurland...
513.
Kurland...
339.
Labhard...
Labhard...
Laborit...

- Kamman G., Freeman G. a. Lucero R. J. *nerv. ment. Dis.*, 1953, 118, 391.
- Karn W., Kasper S. *Diss. nerv. Syst.*, 1959, 20, 119.
- Katerynik N. *Am. J. Psychiat.*, 1961, 117, 8.
- Kent E. a. Gitmann L. *Geriatrics*, 1957, 12, 647.
- Khakee A. a. Hess G. *Am. J. Psychiat.*, 1960, 116, 1029.
- Kielholz. *Cann. Psychiat. Assoc. J.*, 1959, 4 (Suppl.), 129.
- Kielholz u. Battegay. *Schweiz. med. Wschr.*, 1957, 87.
- Kiessling A. *Simposium, Augusta, Mich. Oct.*, 1960.
- Kiloh L. *Brit. med. J.*, 1961, 1.
- Kinross-Wright V. *Postgrad. Med.*, 1954, 16, 297.
- Kinross-Wright V. *Am. J. Psychiat.*, 1955, 111, 3, 90.
- Kinross-Wright V. *Am. J. Psychiat.*, 1955, 111, 907.
- Kinross-Wright V. *Dis. nerv. Syst.*, 1955, 16, 114.
- Kinross-Wright V. *В кн.: Psychopharmacology Frontiers*, Boston, Mass., 1957, 63.
- Kinross-Wright V. *J. A. M. A.*, 1959, 170, 1283.
- Kinross-Wright V., Moyer J. a. Finney P. A. *M. A. Int. Med.*, 1955, 95, 202.
- Kirkegaard G., Lyagert a. oth. *Acta Psychiat. Neurol. Scand.*, 1957, 117 (Suppl.), 32, 26—44.
- Kligman A. J. *Neuropsychiat.*, 1961, 2 (Suppl.), 77—79.
- Kline N. *Ann. N. Y. acad. Science*, 1954, 59, 107—132.
- Kline N. *В кн.: Psychopharmacology Frontiers*. Boston, Mass., 1957, 63.
- Kline N. *J. Clin. exper. Psychopat.*, 1958, 19, 2, 72.
- Kline N. *J. Neuropsychiat.*, 1961, 2 (Suppl. I), 515—526.
- Kline N. a. Jacobs. *Am. J. Psychiat.*, 1955, 112, 63.
- Kline N. a. Stanley A. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1955, 61, 85—91.
- Kline N. a. Stanley A. *В кн.: Neuropharmacology*. Amsterdam, 1959.
- Klith M. *Am. J. Psychiat.*, 1960, 117, 550.
- Knight J. *Am. J. Psychiat.*, 1961, 118, 1, 73—74.
- Kornetsky C., Humphries O. a. Evarts E. A. *M. A. Arch. Neur. a. Psychiat.*, 1957, 77, 318—324.
- Kothari N., Saunders J., Kline N. a. Griffen J. *Amer. J. Psychiat.*, 1960, 117, 358—360.
- Koutsy C. a. Westendorf F. *Dis. Nerv. Syst.*, 1960, 21, 5, 275—277.
- Kovitz B. A. *M. A. Arch. Neur. Psychiat.*, 1955, 74, 467—471.
- Krause G. *Dtsch. Gesundheitswesen*, 1961, 16, 15, 684—686.
- Kruse W. *Am. J. Psychiat.*, 1959, 115, 1031.
- Kruse W. a. Hoermann-Current M. *Therapeut. Research*, 1960, 2, III.
- Kulenkampff C. u. Tarnow G. *Nervenarzt*, 1956, 27, 4, 178—180.
- Kurland A. A. *M. A. Arch. Neurol. a. Psychiat.*, 1956, 75, 510—513.
- Kurland A., Hanlon T. a. Ota K. *Dis. nerv. Syst.*, 1961, 22, 6, 339.
- Labhardt F. *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.*, 1954, 73, 338.
- Labhardt F. *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.*, 1957, 75, 2.
- Labhardt F. *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.*, 1957, 179, 2.
- Laborit H. e. Huguenard P. *Presse méd.*, 1952, 62.

- Labucarie J., Barres R. a. Lacassin P. et al. *Ann. méd.-psychol.*, 1959, 1, 718.
- Laburt H. A. *Dis. nerv. Sist.*, 1959, 20, 2, 93.
- Lafon R. et al. *Encephale*, 1956, XLV, 668—671.
- Lambert P. *Presse méd.*, 1960, 8, 68, 1509.
- Lambert P., Beaujard M. e. Achantre. *Ann. méd.-psychol.*, 1957, 2, 291—296.
- Lambert P., Guyotat J. *Presse méd.*, 1961, 31, 1425—1428.
- Lambert P., Maurel H. e. Perrin J. *Entretiens Franco-Allemands de Therapeutique Psychiatrique La Vinatier*, 21—22. XI. 59.
- Lambert P. e. Revol L. *Presse méd.* 1960, 68, 41, 1509—1511.
- Landgrebe B. В кн.: *Psychopharmacology frontiers*. Boston, Mass, 1959.
- Langfeld G. *Acta Psychiat. Scand.*, 1956, Suppl., 116.
- Lapolla A. *Clin. med.*, 1961, 8, 7, 1332—1334.
- Larson A., Hamlon J. a. Siines L. *Am. J. Psychiat.*, 1959, 116, 456.
- Lawrence F. J. *Neuropsych.*, 1961, 2 (Suppl.), 588—590.
- LeGillant. *Ann. méd.-psychol.*, 1957, 1, 2, 316.
- Lehmer F. *Schweiz. med. Wschr.*, 1959, 89, 202.
- Lehmann H. *Encephalo*, 1956, Spec., 813—818.
- Lehmann H. *Canad. Med. Assoc. J.*, 1955, 72, 91.
- Lemere F. A. M. A. *Arch. Neurol. a. Psychiat.*, 1955, 74, 36—39.
- Lenz A. *Wien. klin. Wschr.*, 1960, 13.
- Leonhard K. *Auftelung der Endogenen Psychosen*. Berlin, 1957.
- Lesse S. *Int. Rec. Med.* 1960, 173, 632.
- Letailleur M., Le Bourgue e. Lebrum Cl. *Semaine Medical.* 1958, 34, 758.
- Lieser H. u. Steinbacher E. *Therap. Gegenw.*, 1958, 97, 499.
- Little J. J. *Ment. Sci.*, 1958, 104, 334.
- Lomas. *Brit. med. J.*, 1957, 2, 78.
- Lundquist G. *Wien. med. Wschr.*, 1960, 36, 721—722.
- Lurie M. a. Salzer H. *Am. J. Psychiat.*, 1961, 118, 2, 152—155.
- Lyader T. a. Schack. R. Øntorp P. *Acta Psych. Neurol. Scand.*, 1957, 117 (Suppl.), 32, 11—25.
- MacDonald R., Ellsworth R. a. J. Eniss. A. M. A. *Arch. Neurol. a. Psychiat.*, 1956, 75, 575—578.
- MacDonald R. a. Watts S. *Brit. med. J.*, 1959, 28.
- MacLean A., Noack C. al Christie L. *Med. J. Austral.*, 1960, 1, 11.
- Madgwick J., McNeill D., Driver M., Preston G. J. *Ment. Sci.*, 1958, 10 4, 1195.
- Maddedu A. e. Leone B. *Minerva Med.*, 1960, 51, 2733.
- Magnun A., Webb W. J. *nerv. ment. Dis.*, 1956, 123, 553.
- Mann A., Catterson A., Macpherson A. *Canad. Med. Ass. J.*, 1959, 81, 1.
- Masquin P. e. Dermenghem. J. *Ann. méd.-psychol.*, 1960, dek. 5, 1—5.
- Mathews F. *Am. J. Psychiat.*, 1958, 114, 1034.
- Meyer H. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1958, 88, 617.

May
G
Ma
S
Med
14
Meie
44
Men
19
Mey
Mey
19
Mey
Mid
15
Miel
Miel
Miln
Mock
6,
Mohr
Moon
7, 2
Moria
941
Mueth
Narro
271
Narve
Neveu
1, 9
Nicol
Noce
821
Noyes
Lond
Ollend
Olles
Oltma
1120
Paisan
Lisbo
Paquay
1959
Parient
del, 5
Parker
Pearl D.
Pearl D.
112, 93
Pellerat
Franco
21—22

- Mayer-Gross W. Die Schizophrenie. B KH.: Handbuch der Geisteskranken, 1932, Berlin, B. 9, 535.
- Mayer-Gross W., Slater E. a. Roth M. Clinical Psychiatry. Sec. edit. London, 1960.
- Meduna L. a. McCulloch W. Med. Clin. N. Am., 1945, 29, 147.
- Meier R., Gross F. u. Tripod J. Clin. Wschr., 1954, 32, 19—20, 445—449.
- Mendelson R., Peunman A. a. Schiele B. Psychiat. Quart. 1959, 33, 1, 55—76.
- Meyer H. Dtsch. Med. Wschr., 1953, 78, 1097.
- Meyer H. B KH.: Psychopharmacology Frontiers. Boston, Mas., 1959.
- Meyers S. a. B. Weiner. Am. J. Psychiat., 1959, 114, 743.
- Middlefell J., Frost J. a. Egan G. J. Ment. sci., 1960, 106, 15, 33—1538.
- Mielke F. Schweiz. med. Wschr., 1956, 162—165.
- Mielke F. Arch. Psych. Neur., 1956, 194, 3, 263—288.
- Milne H. a. Berliner F. J. Ment. Sci., 1958, 104, 873.
- Mock J., Ranero C. a. Robinson N. Dis. nerv. Syst. 1961, 22, 6, 320—325.
- Mohr H. Praxis, 1958, 47, 37.
- Mooney H., Ditman K. a. Cohen S. Dis. nerv. Syst., 1961, 22, 7, 2, 44—45.
- Moriarty J. a. Mebane J. Am. J. Psychiat., 1959, 115, 10, 941—942.
- Muether R. J. Neuropsychiat., 1960, 2 (Suppl.), 80—85.
- Narros Martin Y. Carranza Sanchez. Medicamenta, 1960, 18, 271.
- Narvestad T. Ugeskrift for Laeger, 1961, 123, 10, 334—336.
- Neveu M., L'Hermit M. e. Puyer. Ann. med.-psychol., 1958, 1, 98.
- Nicol W. Med. Press., 138, 484.
- Noce R., Williams D. a. Rapport W. J. A. M. A., 1954, 196, 821—824.
- Noyes A. a. Kolb L. Modern Clinical Psychiatry. Philadelphia a. London, 1960, 652—666.
- Ollendorf R. Am. J. Psychiat., 1960, 116, 8.
- Oilles M. Acta Neurol. Psych. Belg., 1960, 60, 100.
- Oltman J. a. Friedman S. Am. J. Psychiat., 1961, 117, 12, 1120—1121.
- Paisanty J. a. Pineyro A. Simposio Intern. Subra Nialamida, Lisboa. Portugal, 1959, 58—65.
- Paquay J., Arnold F. e. Butron P. Acta nerv. Psychiat., Belg., 1959, 7, 882.
- Pariente M., Madre J. e. Kipman. Ann. méd.-psychol., 1960, del, 5.
- Parker S. Dis. Nerv. Syst., 1959, 20, 12, 591—593.
- Pearl D. a. oth. Psychiat. Quart., 1958, 32, 3, 33.
- Pearl D., Vanderkamp H. a. Olsen A. Am. J. Psychiat., 1955, 112, 936.
- Pellerat J., Rives H., Murat M. e. Maillard A. Entretiens Franco—Allemands de Therapeutique Psychiatrique Le vinatier, 21—22/XI 1959.

- Pellmont B., Steiner F., Besendorf H. u. Laupp E.
Schweiz. med. Wschr., 1960, 22, 598—599.
- Pennington V. Am. J. Psychiat., 1957, 114, 257.
- Pennington V. Am. J. Psychiat., 1959, 115, 820.
- Pennington V. Am. J. Psychiat., 1959, 116, 2, 165—166.
- Perrin J., Lambert P., Balvet P., Broussolle P.,
Berthier C., Beaujard M., Achaintree A., Requet A.
e. Revol L. Ann. med.-psychol., 1958, 2, 3, 602.
- Pfeiffer C. a. Jenny E. Science, 1957, 126, 6110.
- Pichot P. Bulletin de Psychol., 1956, feb. 17.
- Pilpon. Encephale., 1956, 4.
- Pollack B. Am. J. Psychiat., 1956, 112, 11.
- Pollack B. Am. J. Psychiat., 1959, 116, 4, 312.
- Pollard J. Dis. nerv. Syst., 1959, 20, 19, 427—429.
- Polldinger W. Praxis, 1960, 49, 468—472.
- Polonio P. Monatschr. Psych. u. Neurol., 1954, 128, 4, 56.
- Portnow S., Ardis M. a. Lubach J. Am. J. Psychiat., 1960, 116,
8, 748—749.
- Puech J., Robin Ch., Langlois H. e. Rufflon. Ann. med.-
psychol., 1958, 21, 79—103.
- Raffel S. J. Neuropsychiat., 1961, 2, (Suppl.), 49—51.
- Randal L. a. oth. Dis. nerv. Syst., 1960, 21 (Suppl.), 7.
- Ravn. J. Am. J. Psychiat., 1961, 118, 3, 227.
- Reder E. Dis. nerv. Syst., 1960, 21, 8, 463—466.
- Rees L. Nature, 1960, 186, 114—120.
- Reinet R. Am. J. Psychiat., 1959, 115, 742.
- Remy M. Schweiz. Med. Wschr., 1958, 88, 48, 1221—1225.
- Revol. L. B. kn.: Le therapeutique par la chlorpomazine en pratique
psychiatrique. Paris, 1956.
- Revol. L. Presse. med., 1960, 68, 41, 1509.
- Reznikoff L., Erdos J. a. Hillinger J. Am. J. Psychiat., 1960
116, 11, 1024—1026.
- Riesenman F. Am. J. Psychiat., 1959, 115, 1032.
- Rinaldi F., Rudy L. a. Himwich H. Am. J. Psychiat., 1956, 112,
678—683.
- Riser M., Gayral L., Stern H. e. Turin Presse med., 1960, 18,
679—690.
- Rivas M. e. Schneider G. Encephale, 1956, 45.
- Roberts H. Can. Anaesthetist. Society J., 1961, 8, 3, 257—264.
- Roberts F. J. Ment. Sc., 1961, 107, 104—108.
- Robie T. Am. J. Psychiat., 1958, 115, 402.
- Robie T. Dis. nerv. Syst., 1961, 22, 8, 452.
- Roizin L., Eros G. Dis. nerv. Syst., 1959, 20, 2, 176.
- Rolie T. Am. J. Psychiat., 1958, 114, 459.
- Roth G. u. Müller T. Wien klin. Wschr., 1960, 13.
- Rothman J. J. Am. Osteopathic Assoc., 1961, 60, 8, 643—647.
- Rothman T. J. Neuropsychiat., 1960, 1148—453.
- Rothman T. J. Neuropsychiat., 1961, 2, 3, 158—162.
- Rudy L., Himwich H. a. Tasher D. Am. J. Psychiat., 1957, 113,
979.
- Rudy L., Rinaldi F. a. oth. Am. J. Psychiat., 1958, 114, 747.
- Rümmele W. Schweiz. med. Wschr., 1959, 89, 299.
- Ruskin D. e. Goldner R. Dis. nerv. Syst., 1959, 20, 391.
- Sanz A. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1955, 61, 6, 72—77.

Sarg a
Sarg a
Sarro
Sarro
Scher
Schilo
Schmi
Schne
Inte
Schra
Selba
Shalo
Shaw
Shäpp
Shay
Sheph
276,
Shiele
Sicarc
Sigwa
150.
Sigwa
1961
Sigwa
e. Q
Sigg. I
Simms
Simp
Simp
Smit. J
Smith
Smith
Smith
Soep H
Staehe
Stows
Strake
Strake
Subra
Subra
Sulera
chol.
Taesch
1216
Tarnov
Tashle
116.
Taylor
Tedes
a. Pl
Teulie
Thuill
1959,
Tislow

- Sargent W. Am. J. Psychiat., 1959, 116.
 Sargent W. J. Neuropsychiat., 1961, 2 (Suppl.), 1—10.
 Sarro R. Encephale, 1956, 4.
 Sarro R. Wien. med. Wschr., 1960, 36, 727—728.
 Scherbel A. Arch. intern. Med., 1961, 107, 1, 37—42.
 Schilder W. u. Häflinger. Helv. Chim. Acta, 1954, 37.
 Schmitt W. Nervenarzt., 1959, 30, 5.
 Schneider J., Bloom B., Delahunt a. oth. В кн.: Simposio Intern. Sobre Nialamida, Lisboa, Portugal, 1959, 43—55.
 Schram W. Dis. nerv. Syst., 1959, 20, 126.
 Selbach. Wien med. Wschr., 1960, 11.
 Shalowitz. Intern. Record of Med., 1961, 174, 6, 357—361.
 Shawver J. a. oth. Dis. nerv. Syst., 1959, 20, 10, 452—457.
 Shäpperle O. Nervenarzt, 1959, 12, 557—561.
 Shay H. a. Sipler H. Gastroenterology, 1958, 35, 16.
 Shepherd M. a. Wing L. Advances in Pharmacology, 1962, 1, 228—276, n. y.
 Shiele B. Am. J. Psychiat. 1960, 117, 245.
 Sicard I. Presse med., 1923, 31, 23, 265.
 Sigwald J. e. Bouttier D. Ann. med.-psychol., 1953, 54, 150.
 Sigwald J., Bouttier D., Raverdy Ph. et al. Presse méd., 1961, 42, 1780—1783.
 Sigwald J., Henne M., Bouttier D., Raymondeaud Cl. e. Quetin A. Presse. méd., 1956, 64, 87, 1011—2014.
 Sigg. E. Canad. Psychiat. T. Ass. J. 1959, 4, Suppl. 575.
 Simms L. Dis. nerv. Syst., 1958, 19, 345.
 Simpson R. J. Ment. Sc., 1957, 103, 432, 610—613.
 Simpson R. u. Schindewolf G. Nervenarzt., 1959, 30, 31—69.
 Smit. J. Dis. nerv. Syst., 1959, 20, 47 (Suppl.)
 Smith J. Am. Pract. Digest. Tract., 1953, 4, 619.
 Smith M. N. Eng. J. Med., 1961, 264, 8, 396—397.
 Smith M. Clin. med., 1961, 8, 1, 72—74.
 Soep H. e. Janssen P. Biochem. Pharmacology, 1961, 7, 2, 81—87.
 Staehelin J. u. Kielholz P. Schweiz. med. Wschr., 1953, 83, 58.
 Stowsand D. Med. Welt., 1961, 4, 197—199.
 Straker M. Canad. Med. Ass. J., 1959, 80, 546.
 Straker M. Wien. med. Wschr., 1960, 11.
 Subra G. Presse méd., 1959, 67, 28, 1166.
 Subra G. e. Auge J. Encephale, 1960, 49, 3, 233—242.
 Sulerac A., Alpern B., Morel P. e. Chol C. Ann. méd.-psychol. 1960, 4.
 Taeschler M. u. A. Cerletti. Schweiz. med. Wschr., 1958, 88, 1216—1220.
 Tarnow G. Nervenarzt, 1956, 27, 178.
 Tashler D. a. Chermak M. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1955, 61, 108—116.
 Taylor J. Am. J. Psychiat., 1959, 116, 457.
 Tedeschi D., Spenser J. a. oth. В кн.: Trifluoperazine. Clinical a. Pharmacological Aspects. Philadelphia, 1958, 25.
 Teulie G. e. Verbizier J. Ann. méd.-psychol., 1958, 2, 159.
 Thuillier J. В кн.: Psychopharmacology Frontiers, Boston, Mas., 1959, 21.
 Tislow R. Dis. nerv. Syst., 1961, 22 (Suppl.), 7—13.

- Tislow R., Wilson S., Eckfeld D., Hoško M., Gore E. a. Hadley. В кн.: Intern. Symposium on «Extrapyramidal System and Neuroleptics» Montreal, Canada, Nov., 1960.
- Toll N. Dis. nerv. Syst., 1960, 21, 5, 264—266.
- Tölle R. Nervenarzt, 1960, 6, 277—279.
- Toivakka E. В кн.: Simposio Int. Sobre Nialamida, Lisboa Portugal, 1959, 173—176.
- Ulett G. a. Goodrich B кн.: A synopsis contemporary of Psychiatry, St. Louis, 1960.
- Urquhart R. a. Forrest A. J. Ment., Sc., 1958, 105, 260.
- Vasconcellos J. J. Clin. Exper. Psychopath., 1960, 21, 25—30.
- Verstraeten L. Acta Neurol. Psychiat., Belg., 1959, 8, 971—983.
- Verstraeten L., Schäpperle O. a. Joel S. Dis. nerv. Syst., 1959, 20, 11, 521—524.
- Voelkel A. Wien. Med. Wschr., 1960, 36, 728—731.
- Vogt A. Amer. J. Psychiat., 1961, 117, 8, 743.
- Vogt A. Amer. J., Psychiat., 1961, 118, 3, 256.
- Wachspress M., Blumberd A., Fink M. a. Miller J. J. Hillside Hosp., 1956, 5, 64—77.
- Walzer R., Kurland M. a. Braun M. Am. J. Psychiat., 1960, 117, 5, 456.
- Weber E. Schweiz. Med. Wschr., 1954, 84, 968—970.
- Weiss J., Rubinder J., Sorin M. a. Ryzen N. J. Clin. Exp. Psychiat., 1959, 20, 1, 44—52.
- Whitelaw M. J. A. M. A., 1961, 175, 5, 400—401.
- Wilson J., McKay J. a. Sandifer M. J. Ment. Sci., 1961, 107, 446, 90—99.
- Wing J. J. Ment. Sci., 1956, 102, 530—541.
- Winkelman N. J. Am. med. Ass., 1954, 155, 18.
- Winkelmann N. Dis. nerv. Syst., 1959, 20, 27.
- Wodraska T., Saunders J. a. Kline N. Praxis, 1958, 47, 122.
- Woods L. a. Lewis D. Canad. Med. Ass. J., 1961, 84, 4, 212—213.
- Wortis J. Am. S. Psychiat., 1958, 115, 169.
- Wortis J. Am. J. Psychiat., 1960, 116, 595.
- Yochenson S. J. Clin. Exper. Psychopath., 1960, 21, 3, 196—201.
- Zeller E. J. Neuropsychiat., 1961, 2 (Suppl.), 125—130.
- Zeller W., Graffagnino P., Cullen C. a. Rielman H. J. A. M. A., 1956, 160, 179—184.
- Zetler G. Dtsch. med. Wschr., 1960, 52, 2276.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	3
Вопросы классификации психотропных средств	8
Психолептические средства	19
А. Нейролептические средства	19
1. Производные фенотиазина	31
а) Производные фенотиазина с алифатической боковой цепью	40
✓ Аминазин	40
Пропазин	87
Ацетазин	90
Трифлупромазин	92
Дипразин	94
Левомепромазин	95
б) Производные фенотиазина с боковой цепью, частично включающей пиперазиновое кольцо (пиперидиновые производные)	101
Мепазин	101
Мелларил	103
в) Производные фенотиазина с боковой цепью, включающей пиперазиновое кольцо (пиперазиновые производные)	105
✓ Стелазин	108
Этаперазин	118
Френолон	122
Метеразин	124
Флуфеназин	126
Перазин	128
Прокетазин	129
Дартал	131
Мажептил	132
2. Алкалоиды раувольфии	143
Резерпин	144
Дезерпидин	160
Ресцианамин	161
3. Тиоксантены	162
Тарактан	162
4. Производные бутирофенона	165
✓ Галоперидол	169
Галоанизон	187
Б. Транквилизаторы	193
✓ Мепротан	194
Атаракс	198
Амизил	200
	303

Френквел	202
Каптодиамин	204
✓ Либриум	205
Психоаналептические средства	209
А. Стимуляторы	209
1. Производные иминобензила	215
Имизин	215
Сурмонтил	232
2. Ингибиторы моноаминооксидазы	234
а) Производные гидразина	237
Ипразид	239
Беназид	245
Фелазин	248
✓ Ниамид	251
Фенизин	256
б) Негидразиновые производные	256
Трансамин	261
Этриптамин	261
Индопан	262
3. Производные амитриптилина	264
✓ Амитриптилин	264
Б. Психотонизирующие средства	267
1. Производные амфетамина	268
1) Декстроамфетамин	270
2) Фенамин	270
3) Первитин	271
4) Фенатин	271
2. Производные дифенилметана	271
Пиридрол	272
Меридил	274
3. Деанол	275
Литература	277

Авруцкий Григорий Яковлевич
 СОВРЕМЕННЫЕ ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА
 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ШИЗОФРЕНИИ

Редактор А. С. Киселев

Техн. редактор Ю. С. Бельчикова

Корректор Л. П. Корягина

Сдано в набор 11/XI 1963 г. Подписано к печати 26/II 1964 г. Формат бума-
 ги 84×108/32=9,5 печ. л. (условных 15,58 л.) 16,68 уч.-изд. л. Тираж 6500 экз.
 МБ-57

Издательство «Медицина». Москва, Петроверигский пер., 6/8
 Заказ 475. 11-я типография Главполиграфпрома Государственного комитета
 Совета Министров СССР по печати, Москва, Нагатинское шоссе, д. 1
 Цена 93 коп.

. 202
. 204
. 205
. 209
. 209
. 215
. 215
. 232
. 234
. 237
. 239
. 245
. 248
. 251
. 256
. 256
. 256
. 261
. 262
. 264
. 264
. 267
. 268
. 270
. 270
. 271
. 271
. 271
. 272
. 274
. 275
. 277

. Корягина

омат бума-
к 6500 экз.

5/8
комитета
е. д. 1

93 коп.

МЕДИЦИНА . 1964

КОМПЛЕКТНЫЕ ПРОТИВОВИДНЫЕ СРЕДСТВА